Marinalva Martins dos Santos
Leonardo França da Silva
(Organizadores)

Vida em EVOLUÇÃO



explorando os mistérios das ciências biológicas

Atena Editora
Ano 2023

Marinalva Martins dos Santos
Leonardo França da Silva
(Organizadores)

Vida em EVOLUÇÃO



explorando os mistérios das ciências biológicas

Atena
Editora
Ano 2023

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira
Assistente editorial
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto gráfico
Camila Alves de Cremo
Ellen Andressa Kubisty
Luiza Alves Batista
Nataly Evilin Gayde
Thamires Camili Gayde
Imagens da capa
iStock
Edição de arte
Luiza Alves Batista

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Vida em evolução: explorando os mistérios das ciências biológicas

Diagramação:	Ellen Andressa Kubisty
Correção:	Yaiddy Paola Martinez
Indexação:	Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão:	Os autores
Organizadores:	Marinalva Martins dos Santos Leonardo França da Silva

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

V648 Vida em evolução: explorando os mistérios das ciências biológicas / Organizadores Marinalva Martins dos Santos, Leonardo França da Silva. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-2165-8
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.658231512

1. Ciências biológicas. I. Santos, Marinalva Martins dos (Organizadora). II. Silva, Leonardo França da (Organizador). III. Título.

CDD 570

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

APRESENTAÇÃO

A coleção "Vida em evolução: explorando os mistérios das ciências biológicas" é uma obra que tem como foco principal a discussão científica por intermédio de trabalhos diversos que compõe seus capítulos. O volume abordará de forma categorizada e interdisciplinar trabalhos, pesquisas, relatos de casos e/ou revisões que envolvem a diversidade da vida e as complexas interações contemporâneas.

Distribuído em 6 capítulos, o volume tem como objetivo central apresentar de forma categorizada e clara estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. O epicentro desta obra explora a genômica, a biotecnologia e as aplicações práticas que moldam o futuro da medicina e da conservação ambiental. A vida em evolução transcende às páginas e se manifesta em nossas pesquisas e tecnologias emergentes.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela vida em seus aspectos evolutivos. Assim como aspectos da ciência biológica voltados à evolução da saúde humana e da qualidade do solo para manutenção de organismos vivos. Possuir um material que demonstre evolução de diferentes enfermidades de forma temporal com dados substanciais de regiões específicas do país é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra "Vida em evolução: explorando os mistérios das ciências biológicas" apresenta uma teoria bem fundamentada nos resultados práticos obtidos pelos diversos professores e acadêmicos que arduamente desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados.

Marinalva Martins dos Santos

Leonardo França da Silva

SUMÁRIO

CARACTERÍSTICAS DE HTR1A E A PREDISPOSIÇÃO AO DESENVOLVIMENTO DE ANSIEDADE

Data de aceite: 01/12/2023

Mayume Martins Santana
Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

Carla Patrícia Bejo Wolkers
Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

Alexandre Azenha Alves de Rezende
Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

INTRODUÇÃO

O medo iminente e exorbitante, juntamente com a ansiedade que antecipa uma futura ameaça, são os fatores mais relevantes quando se trata de transtornos de ansiedade. Além disso, ataques de pânico também podem ocorrer e estão relacionados a uma resposta ao medo. Os transtornos da ansiedade são persistentes e podem durar por longos períodos, diferente da ansiedade provisória. Dependendo do tipo de transtorno, o indivíduo pode apresentar, além do medo e da própria ansiedade, sintomas como apreensão e preocupação excessiva, além de irritabilidade, fadiga, dificuldade de concentração, perturbação do sono, tensão muscular, inquietação, dentre outros (Dsm-5, 2014).

A serotonina (5-HT) é uma monoamina biogênica crucial para os sistemas nervosos central (SNC) e periférico (SNP), atuando como hormônio, neurotransmissor, mitógeno (Mohammad-Zadeh *et al,* 2008) e imunoregulador de várias células, modulando suas funções em monócitos e macrófagos, ou na secreção de citocinas (Herr *et al,* 2017). Esta molécula está relacionada à ansiedade e outros comportamentos, funções fisiológicas e transtornos, como humor, agressividade, sono, apetite, função sexual (Bell *et al,* 2001), temperatura corporal, sistema respiratório, funções cardiovasculares e intestinais, ejaculação (Berger *et al.*, 2009), depressão e transtorno de ansiedade generalizada (Lucki, 1998).

Para a síntese de 5-HT, além do aminoácido triptofano (TRP), algumas enzimas também são importantes, como a triptofano hidroxilase (TPH1 e TPH2), a ácido aromático descarboxilase (Bell *et al*, 2001) e as monoamina oxidases. Ambas as isoformas da triptofano hidroxilase fazem parte do processo da síntese de 5-HT, no entanto em regiões diferentes do organismo. A TPH1 é encontrada no SNP e a TPH2 atua principalmente no cérebro, sendo expressa em neurônios serotoninérgicos e em regiões dos núcleos da rafe (Gutknecht *et al*, 2009; Zill *et al*, 2007).

No SNP, a 5-HT é liberada e sintetizada por várias células, como as enterocromafins, algumas do sistema imunológico e plaquetas (Dürk et *al*, 2005). Entretanto, no SNC os neurônios serotoninérgicos situados no tronco encefálico são as células responsáveis pela produção de 5-HT. Nesta região, no núcleo dorsal da rafe (DRN), há inervações serotoninérgicas ascendentes para o prosencéfalo e regiões límbicas. Suas células estão localizadas na parte ventral da substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo (Michelsen *et al*, 2008), estando associadas a diversas funções comportamentais e cognitivas (Lucki, 1998). Na região do bulbo há projeções descendentes no sentido do tronco cerebral e medula espinhal (Jacobs *et al*, 2002), associadas às rafes magna, obscura e pálida (Ikoma *et al,* 2018).

Grande parte dos neurônios serotonérgicos situa-se nos núcleos da rafe, cujos axônios são direcionados praticamente para todo o cérebro, com ênfase ao hipocampo. Em todo o sistema serotonérgico há expressão de seus receptores, com destaque aos da família HTR1, especialmente ao subtipo HTR1A, os quais desencadeiam respostas através de mecanismos intracelulares, sendo metabotrópicos (Berumen *et al*, 2012). Além disso, HTR1A é um receptor inibitório acoplado à proteína G que regula os níveis de serotonina em áreas serotoninérgicas e que pode influenciar em comportamentos como ansiedade e estresse (Richardson-Jones *et al*, 2010).

A densidade de sítios de ligação do HTR1A se encontra em regiões límbicas do cérebro, como hipocampo, septo lateral, áreas corticais (córtex entorrinal e no cíngulo) e em núcleos dorsal e mediano da rafe (situados no mesencéfalo) (Barnes; Sharp, 1999). Estes receptores se localizam em neurônios pré-sinápticos (níveis somáticos e dendríticos) e pós-sinápticos (região prosencefálica). Os efeitos fisiológicos da 5-HT são mediados por vários receptores serotoninérgicos que estão agrupados em sete grandes famílias, todos pertencentes à superfamília dos receptores acoplados à proteína G, cada qual a uma isoforma diferente da proteína (David *et al,* 2016), menos a 5-HT3 (Barnes *et al*, 2009).

Os polimorfismos no gene do receptor HTR1A foram relatados por vários estudiosos e também foram associados a distúrbios psiquiátricos, como transtorno de pânico, agorafobia, depressão, esquizofrenia, ansiedade e comportamentos suicidas. Dentre as variantes polimórficas já identificadas, a C(-1019)G é uma das mais estudadas, sendo citadas por vários estudiosos (Beste *et al*, 2011; Fakra *et al*, 2009; Lemonde *et al*, 2003; Lemonde *et al*, 2004; Molina *et al*, 2010; Straube *et al,* 2014; Wu & Comings, 1999;), dentre

outros. As variantes como Arg219Leu (Bruss *et al*, 2005), A50V (Del Tredici *et al*, 2004), Ile28Val (Bruss *et al*, 1995) e Gly22Ser (Rotondo *et al*, 1996) também foram descritas.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar o perfil de expressão do gene *HTR1A* assim como do receptor no sistema nervoso central correlacionando com o desenvolvimento de transtornos de ansiedade.

Objetivos específicos

- Revelar as características genéticas do *HTR1A* de *Homo sapiens*;

- Analisar os aspectos bioquímicos do receptor HTR1A de *Homo sapiens*;

- Comparar a identidade e similaridade da sequência de aminoácidos dos receptores HTR1A e HTR1B; e

- Descrever a expressão de HTR1A no sistema nervoso central e correlacionar com os transtornos de ansiedade.

METODOLOGIA

O embasamento teórico do presente trabalho foi fundamentado em artigos de revisão e originais utilizando as plataformas de a (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), e os seguintes descritores: “receptor HTR1A”, “serotonina”, “ansiedade”, “polimorfismo” e “núcleos da rafe” em português e em inglês, associados com o operador booleano “AND”.

As plataformas de biologia computacional NCBI - *National Center of Biotechnology Information* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/) e UniProt (https://www.uniprot.org/) possibilitaram adquirir a sequência de aminoácidos e de nucleotídeos (em formato FASTA), localização do gene no cromossomo, código ID, simbologia, quantidade de éxons, nome do gene e expressão em RNASeq.

Para o mapeamento da expressão do HTR1A em células, tecidos e órgãos utilizou-se o banco de dados *The Human Protein Atlas* (https://www.proteinatlas.org/).

No *Blastp* (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi), utilizando as sequências de HTR1A e HTR1B de *Homo sapiens* no formato FASTA, obteve-se a identidade (%), o valor estatístico (e-value) e o código de acesso, permitindo a análise de sua similaridade.

As características físico-químicas e a quantificação dos aminoácidos que compõem a estrutura da proteína, bem como sua frequência (%), foram extraídas no *ProtParam* (https://web.expasy.org/protparam/) e o reconhecimento de arranjos da estrutura secundária no *Psipred* (http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/). No *ScanProsite* (https://prosite.expasy.

org/) realizou-se a busca por sítios e domínios ligantes e no *AlphaFold Protein Structure Database* (https://alphafold.ebi.ac.uk) obteve-se a estrutura tridimensional.

O *PubChem* (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) informou associações entre o receptor e algumas doenças genéticas, além de uma imagem em 3D da proteína, e o KEGG - *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (https://www.kegg.jp/kegg/kegg2.html) forneceu mapas interligados do alvo em estudo permitindo a visualização das vias metabólicas em que ele participa.

Finalmente, o *Reactome* (https://reactome.org/) e o *DrugBank* (https://go.drugbank.com) revelaram as drogas agonistas e antagonistas que estão relacionadas com o HTR1A.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Tipos de transtorno de ansiedade, sintomatologia e dados estatísticos

No Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) há transtornos que podem estar envolvidos no Transtorno de Ansiedade, com sintoma principal o medo iminente e exorbitante, além dos ataques de pânico, apreensão e preocupação excessiva, e sintomas físicos, como irritabilidade, fadiga, dificuldade de concentração, perturbação do sono, tensão muscular, inquietação, dentre outros (Dsm-5, 2014).

Outros transtornos podem também estar envolvidos, como o transtorno de ansiedade de separação, no qual o indivíduo fica apreensivo e ansioso em relação a apegos emocionais, havendo medo ou ansiedade persistente. O mutismo seletivo constitui-se em uma sensação de fracasso ao falar socialmente, havendo expectativas. Já na fobia específica, há sintomas como apreensão e ansiedade, tendo os indivíduos sintomas de “fuga” à situação, semelhante ao transtorno de ansiedade social (fobia social). O indivíduo pode temer à possível humilhação, rejeição e às situações em que fica “embaraçado” (Dsm-5, 2014).

No transtorno de pânico, o indivíduo experimenta ataques de pânico esperados ou inesperados e preocupação excessiva. Na agorafobia, há apreensão, ansiedade e medo que podem acometer os indivíduos em situações sociais. No transtorno de ansiedade generalizada, há a presença de ansiedade, preocupação exorbitante e o indivíduo possui dificuldade em controlar a situação à sua frente. Por fim, o transtorno de ansiedade induzida é devido à intoxicação ou abstinência de uma substância ou um tratamento com uso de medicamentos (Dsm-5, 2014).

Nesse viés, de acordo com os dados estatísticos do relatório mundial de saúde mental da *World Health Organization* (Who), cerca de 970 milhões de pessoas no mundo tinham transtornos mentais antes da pandemia em 2019 (Tabela 1). Entre 2000 e 2019, mesmo com o aumento populacional, a taxa permaneceu estável em torno de 13% das

pessoas com transtornos. No entanto, no primeiro ano pandêmico, houve um aumento de 25% nos transtornos de ansiedade e depressão (Who, 2022).

Tipos de Transtornos	Frequência (%)
Transtorno de Ansiedade	31,0
Transtorno Depressivo	28,9
Transtorno de Desenvolvimento (idiopático)	11,1
Déficit de Atenção/ Transtorno de Hiperatividade	8,8
Transtorno Bipolar	4,1
Distúrbios de Conduta	4,1
Transtorno do Espectro do Autismo	2,9
Esquizofrenia	2,5
Distúrbios Alimentares	1,4
Pessoas que vivem com Transtornos Mentais	**Frequência (%)**
Mulheres	52,4
Homens	46,7

Tabela 1: Prevalência global de transtornos mentais, 2019.

Fonte: Os autores. Tabela construída com dados extraídos da WHO (2022a).

Na Tabela 2, observa-se a maior prevalência de transtornos de depressão e ansiedade, sendo a última com maior índice (31,0%), em comparação com outros tipos de transtornos listados abaixo. A ocorrência de transtornos mentais é mais predominante em mulheres (52,4%) do que em homens (47,6%). Ainda, de acordo com os dados apresentados no relatório, cerca de 13% da população global vive com transtornos mentais, principalmente em países de renda média alta e de renda média baixa. Outrossim, os transtornos de ansiedade e depressão são mais comuns em mulheres ao longo da vida, pois são mais vulneráveis à condição de saúde mental (Who, 2022).

Transtornos	Todas as Idades (%)			Idade (%)	
	Homens	Mulheres	Todos	25-49	50-69
Transtorno Mentais em Geral	12,5	13,5	13,0	14,9	14,7
Transtorno de Ansiedade	3,0	5,0	4,0	4,9	4,8
Transtornos Depressivos	3,0	4,5	3,8	4,8	5,8

Tabela 2: Prevalência de transtornos mentais por faixa etária e sexo biológico, 2019.

Fonte: Os autores. Tabela construída com dados extraídos da WHO (2022a).

Em 2019, estima-se que 301 milhões de pessoas tiveram transtornos de ansiedade e 280 milhões de pessoas com transtornos depressivos, tanto em mulheres quanto em homens (Who, 2022a). Entretanto, o índice de transtornos mentais ainda se encontra prevalente no sexo femino (13,5%), com a ansiedade predominando na faixa etária de 25-49 anos (4,9%) e depressão entre os 50-69 anos (5,8%).

Mediante aos dados levantados, percebe-se a importância de entender como os transtornos de ansiedade ocorrem no organismo e os sintomas que podem causar. Hoje, sabe-se que a 5-HT está relacionada a esta patologia e entender como ocorre sua síntese e ação é importante, já que esta molécula é imprescindível para os sistemas nervosos, atuando como hormônio, neurotransmissor e mitógeno (Mohammad-Zadeh *et al*, 2008).

2. Metabolismo da 5-HT

A baixa disponibilidade do TRP no plasma é essencial, podendo atravessar a barreira hematoencefálica e chegando no SNC. Durante o processo de síntese da 5-HT há a participação das enzimas TPH, ácido aromático descarboxilase (Bell *et al*, 2001), além dos dois tipos de MAO (Ochiai *et al*, 2006), sendo a MAO-A responsável pela degradação da 5-HT, tendo como produto final o 5-hidroxindol-acético (5-HIAA), que posteriormente é liberado através da urina (David *et al,* 2016).

Na figura 1 é possível visualizar a síntese da serotonina a partir do triptofano (Kegg, 2023). A TPH converte o aminoácido em 5-hidroxi-L-triptofano (5-HTP) e, posteriormente, este produto é descarboxilado e convertido pela enzima ácido aromático descarboxilase (DDC) em 5-hidroxitriptamina, conhecida como serotonina. A outra via de síntese pode acontecer pela ação da DDC e da triptofano descarboxilase (TDC) dando origem a triptamina, a partir da qual gera a serotonina pela ação da triptamina 5-hidroxilase (CYP71P1).

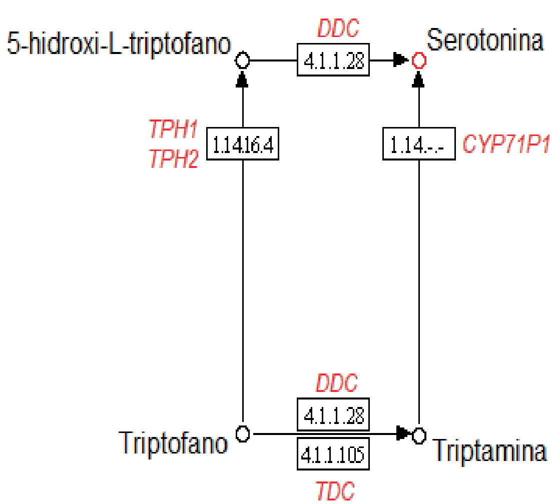


Figura 1: Síntese da serotonina

Fonte: Adaptado de KEGG (2023).

Durante a síntese de 5-HT, tanto a TPH1 quanto a TPH2 fazem parte do processo, porém se localizam em regiões diferentes do organismo. A TPH1 é encontrada no SNP, principalmente em células enterocromafins do trato gastrointestinal. Grande parte da 5-HT circulante é resultante da síntese pela TPH1, sendo transportada para as plaquetas e estocada em grânulos densos (Waløen *et al,* 2017).

A TPH2 atua principalmente na produção de 5-HT no cérebro, sendo expressa em neurônios serotoninérgicos e em regiões dos núcleos da rafe (Zill *et al*, 2007; Gutknecht *et al*, 2009). Nesse viés, a expressão diferencial foi validada (Figura 2) e as regiões periféricas onde a TPH1 está prevalentemente expressa são estômago, duodeno, intestino delgado, cólon e reto, enquanto a TPH2 é preferencialmente encontrada no núcleo dorsal da rafe e córtex cerebral (The Human Proteins Atlas, 2023a).

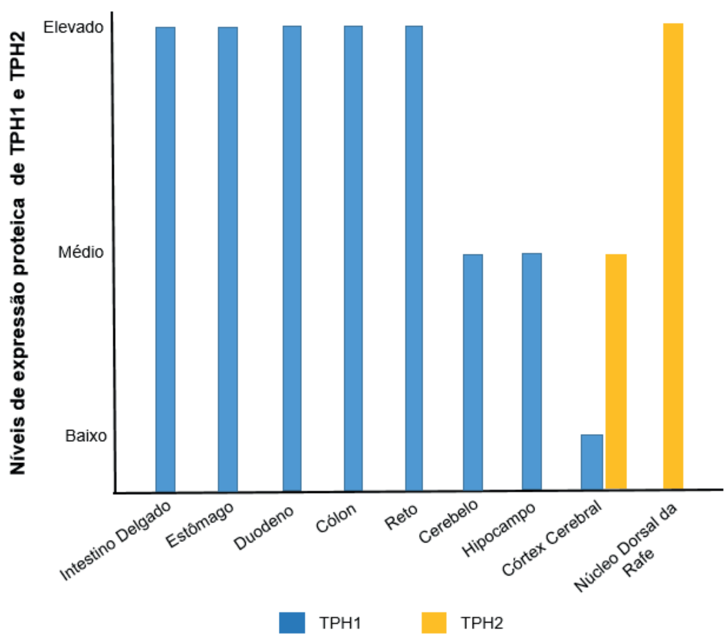


Figura 2: Níveis de expressão diferencial das enzimas TPH1 e TPH2 em regiões do trato gastrointestinal e SNC.

Fonte: Adaptado de The Human Proteins Atlas (2023a).

3. Características bioquímicas e genéticas do receptor HTR1A

A 5-HT possui vários receptores serotoninérgicos agrupados em sete grandes famílias, incluindo o receptor HTR1A, todos pertencentes à superfamília dos receptores acoplados à proteína G (David *et al,* 2016), como validado na plataforma ScanProsite (Figura 3). Os receptores das famílias 5-HT1 e 5-HT5 são acoplados à isoforma Gi, o

receptor da família 5-HT2 à Gq, e os receptores das famílias 5-HT4, 5-HT6 e 5-HT7 são acoplados à isoforma Gs (David *et al,* 2016). No entanto, o 5-HT3 é um canal iônico pertencente à superfamília de receptores nicotínicos de acetilcolina cuja ativação induz excitação neuronal e liberação de neurotransmissores (Barnes *et al*, 2009; Collingridge *et al*, 2009).

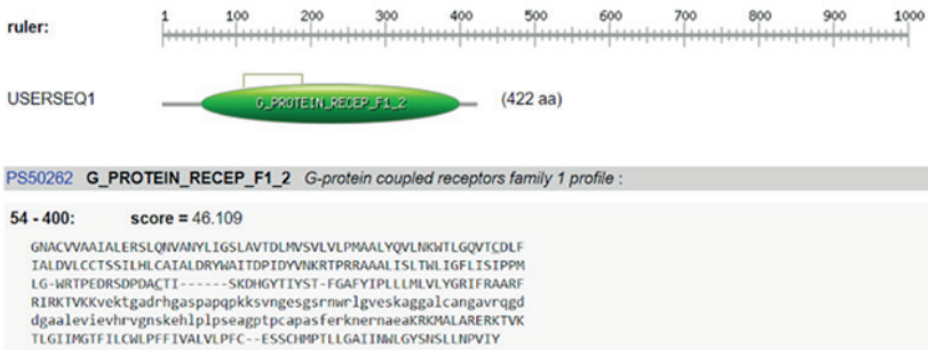


Figura 3: Classificação do receptor HTR1A como pertencente à superfamília da proteína G

Fonte: ScanProsite (2022a).

Como a 5-HT é importante em diversas funções fisiológicas e pode se ligar ao HTR1A, torna-se necessário conhecer as características bioquímicas e genéticas deste receptor e sua relação morfofisiológica com a ansiedade, sendo as ferramentas de biologia computacional importantes nas análises *in silico*. Assim, a sequência de 4571 nucleotídeos (Tabela 3) do gene *HTR1A* (ID 3350) de *Homo sapiens*, situado na região 5q12.3 (Figura 4), composto por apenas um único exon foi obtida no banco de dados NCBI.

Código de acesso	Sequência de nucleotídeos
	>NC_000005.10:c63962445-63957874 Homo sapiens chromosome 5, GRCh38.p14 Primary Assembly GTTGACAAAAAGAGACTCGAATGCAAAGACGCTGAGCTAGAGGGAGAGGAGGGC GGGGACCCAGAGGAAAGAGGCACTCCTCGGGGTTGGGGAAGTATTAGGAGGGG AGGGTTAGAGTGGGAGGAAGGAGCCTGGCTTTCGAAGCGACTCACAGAGGGATA AATAAAGGGAAGTGAGGAGGAAGAGGGAGACTGAAAGGGAAGGCAGGTGGGGA GAAGGGGGACGAAAGAGGCAGAAGAGAGAGAAGAGAGGAGGAGAGAGGGGGA GAGAGGGAAGGAAGGAAATAGGGAGAGGAGGGTCACAGAGTGACCGTGGAGGA TGGGGCTTCTCGGTTCTAGATATTTCTGGGATTGGAGACTGTTTGCTAGTGGGGAG ACTCCAGCTCCGGCAGCCAGTTCGGGAGCGGCAAAGTAAAATGGACAGCGACAG ACAGACGTTCCAGCCACCTCTCCGCCGCCGGGAGATCCTGGAGCTGCTTTCAGG CCAACTCCAGTTTCCCAGCTGGAGCTTCTGAACGCGCTGGACTGCGAGAGCCCA GGGAGCGCCTGAAAGCTGCTCCTCGGAGATACCCTTCGCCGAAGCAGTAAGAACT TCCTGCTTGGGTCTCTGCATTCCCTTCCTCCGAAACTTCCCAGGAGAAGGGCGGA AGACCCCAGGGGAAGGGGCGAGGCGAATCTTCGCGCTGCTTTTTCTTCCCTCCC CCTTCCCGCGCCGGGCGCGCAGGCATGGATGTGCTCAGCCCTGGTCAGGGCAAC AACACCACATCACCACCGGCTCCCTTTGAGACCGGCGGCAACACTACTGGTATCT CCGACGTGACCGTCAGCTACCAAGTGATCACCTCTCTGCTGCTGGGCACGCTCAT CTTCTGCGCGGTGCTGGGCAATGCGTGCGTGGTGGCTGCCATCGCCTTGGAGCG CTCCCTGCAGAACGTGGCCAATTATCTTATTGGCTCTTTGGCGGTCACCGACCTCA TG GTGTCGGTGTTGGTGCTGCCCATGGCCGCGCTGTATCAGGTGCTCAACAAGTG GACACTGGGCCAGGTAACCTGCGACCT GTTCATCGCCCTCGACGTGCTGTGCTG CACCTCATCCATCTTGCACCTGTGCGCCATCGCGCTGGACAGGTACTGGGCCATC ACGGACCCCATCGACTACGTGAACAAGAGGACGCCCCGGCGCGCCGCTGCGCTC ATCTCGCTCACTTGGCTTATTGGCTTCCTCATCTCTATCCCGCCCATGCTGGGCTG GCGCACCCCGGAAGACCGCTCGGACCCCGACGCATGCACCATTAGCAAGGATCA TGGCTACACTATCTATTCCACCTTTGGAGCTTTCTACATCCCGCTGCTGCTCATGCT GGTTCTCTATGGGCGCATATTCCGAGCTGCGCGCTTCCGCATCCGCAAGACGGTC AAAAAGGTGGAGAAGACCGGAGCGGACACCCGCCATGGAGCATCTCCCGCCCCG CAGCCCAAGAAGAGTGTGAATGGAGAGTCGGGGAGCAGGAACTGGAGGCTGGG CG TGGAGAGCAAGGCTGGGGGTGCTCTGTGCGCCAATGGCGCGGTGAGGCAAG GTGACGATGGCGCCGCCCTGGAGGTGATCGAGGTGCACCGAGTGGGCAACTCCA AAGAGCACTTGCCTCTGCCCAGCGAGGCTGGTCCTACCCCTTGTGCCCCCGCCT CTTTCGAGAGGAAAAATGAGCGCAACGCCGAGGCGAAGCGCAAGATGGCCCTGG CCCGAGAGAGGAAGACAGTGAAGACGCTGGGCATCATCATGGGCACCTTCATCCT CTGCTGGCTGCCCTTCTTCATCGTGGCTCTTGTTCTGCCCTTCTGCGAGAGCAGC TGCCACATGCCCACCCTGTTGGGCGCCATAATCAATTGGCTGGGCTACTCCAACTC TCTGCTTAACCCCGTCATTTACGCATACTTCAACAAGGACTTTCAAAACGCGTTTAA GAAGATCATTAAGTGTAAGTTCTGCCGCCAGTGATGACGGAGGAGTAGCCGGCCA GTCGAGGCTACAGGAT CCGTCCCATTCACTATGCTTCCCCC AACCCTAGGGAATC AACACTTAAGATAATTCGCCACTTCTCCTCTTTCTCTCTGCTCCGCTCACGGCTTGC AGACCTGGTCCCCTCCCCACTTCCTGCTCCACGGCAGGGCCCTTTGTGCAAAGGA GACCCAGCGGAGGAGCGTTGAGAGCCCAGGAAATTCAG AGAGTTTGTGAGAAGC GACATTGGCTCAGACTTCGCCTGTATCATCAGTTTTGATCCCAGTAATTGCCTCTTC TCTCTTCTATCTCCTAAATCTTTGCGGTGGATGTTTAATGCTTAGTTCAAGGCAGAA AATCCAAAAAATAAATAAACTGTACACACAGCCGCCGCGCCCACTAAGGGGCTCCA CCCCATCACCCAACTTCTAGAACTTGGACTTGAGGTTTGGGAATTTGCTCCATCTC TCCCGCCCTGTGGCCCTTGAAATATTCACCTTTTTCTCCCCATTTTTATCTTTTCTTT TTTTCATTGCTTCCCTCTCTGCCCTCGCCCATCCTTATGCACGAATCTGCTGGTCC GGAGAGGCGGAAGAGGCTGCTTTTCCCCGTGCCAGCGGTGCCCCCGGGATTCCC CGTCTTCTCGCAGACTTGAGATTAACTCTCTCGTGCAGTGCACAACCCCTATTTCC TTTGTTTCCTTGGACTCAAAGCAAGTGGCTAGAAGGTATCTTTTAGAGTGGACTTG TAAGTACAAGGCCGGGCCAGTGGGGGAGAGCAAGGAGGAGGAGGGTGTGCAG ACCACTTTGTTTATGCTTGCCTTGGTGTCAGCACTCACCAAAGAAACTGACAATCAT ACAGTGGAGAGAGCGGACGCTGTTTGTACAGGTAGCTGGCGAGTGTGTACGACC TGACATCGCCACTTACTTACTGCGGGAGGCGCCAGCCGGCCGCTGTTTGCGCTCT GGGG AAGCTGAGAGGCCTGGAATCCGCGCGCCTCCCCAGCCATCTGTGCTCTC GCAGCGCGCTAGGCGCTCCCGGCTGCTGACTTACAGGATCTGGGTTCCTCCGCC TACGCTCTGGGGCGCCCTGAAGCGCGGGTAGACACCTGAGGTTTTTGCCTTAGC CAGTGGCGCAAGATGCCGCGGAACTCTTGGGATTGGAGAGACCAAGAAGGCTTTA AAGGGGCGACACGCAGGGGCGGCAAAGAGGAAAGGTTCCCCAGGGCGCGCGTG

3350	CCCAAGGCTCCAGCTGGCTCCCCCAGTAAAACCTGAAAGAGCAATTTTATCCTTAC GATGTAGAATTTTTCCTCCTAATTCACGCTCTTGTCCTTTTTGGATCGGGGAATAATT CTGTTTAGCGTGTCCCAACACTCGCTGCATTTGCTTTACAGGACATCCAAGACACA AAG TTAGCAGAACTTTGTTTTCCAAATAGGAATTCTGGGCTTTCAATGGAATGCCC AGATAGTCCATAGGTTAGCACTATCTGTGACAACAGGCAGATAGTTTAAATAGCAGG GTCCTAAAGGACTAGTTAGGAGGTGGTCTTCCTGGGGAGGCTGAGTCTTTTATGG GATTAATTGCTCCCTAGCGTGACCATTCTGCTGTACCAAGGGTCTGCGGAAACCAC CTTTTTGCCCTTTGAATTGTGCAGCATTCCAGGCTTTCTCTCCTTCAGTTATTCTTG AAGCCTTGCCACTCCTGCCGAGAAACTGGTTAAAATCTTTGCTGCCCCAGAAAGG GAAGTTATTTAGGTACTCTGGATGTAAATTTCCAACTACATGATGGAGATCTAGAGG TTTGTCATTGTTTGATCTAGCCTCCAATTTTCTTATGAATAATGGTCTTGTTTTCCAG AAAATTCACAAAGTAATTGATCCCTACTCTTTTCTCTCTTCAGCTGTACCTTTCGAAT GTTTTCATTTGCTGTTTTGAGAACCGTATTACATTTACAGATTGCAAAAATTGCCAGT GAAAAGTTCATTTGTTTATAATTAAGAAAGTGAAAGGACAGCTCTGTCAGTTGAAGC CATTTTATTGTTTGTCAGACTGAACAAAGCTTTCCTTTGGTGTCTGCTTCTGTATTCT AAACTGGAAGTAGACATCATATCCCAGCTAAACAGGGAAAGTTTTAGAACTTTGGG AATAGTTTGTCTATGCATGTATAATGCTGAGAAGGGTCTGCAGTGAAGAAGATAAGA TAGACTTCTCCAGCACAACTATTACTCATTTGATAATTCAGTTTCATTTTTGCTCACA TAATCTAAGTAAAGCCATATCAGAAACCAAGTTTTTCTGTATGTTACACTAAATTTTAA GAACAAAGTCTATATTTAAAATAATCCAAACCCCAAATTTGCTCATCCAAATTATGTCT TGGCCAGCAAGTTTTACATTAGAAGTTTTGAGACTTCCATTTATTTGTGTCTTTTACA GAATTGTGTGACAATGACTTTTGGACATTTGTTCTTTCGGCTTTGGAATATTTACACA AGAATGGAGAAGGAACATCCAACTGGAGCATAATTGTCAAGGCAATAGAGAATTTA GAGAAATAAAATAGCTGCATATCTCAAAA

Tabela 3: Sequência de nucleotídeos do gene *HTR1A* de *Homo sapiens*, no formato FASTA, e o código de acesso no NCBI

Fonte: Os autores. Tabela construída com dados extraídos do NCBI (2022a).

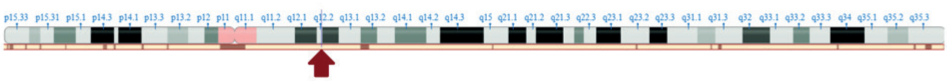


Figura 3: Localização cromossômica do gene *HTR1A* (5q12.3) de *Homo sapiens*, em destaque na seta vertical

Fonte: Adaptado de NCBI (2022a).

A sequência de 422 aminoácidos (Tabela 4) do receptor HTR1A de *Homo sapiens* foi obtida no formato FASTA a partir dos bancos de dados NCBI e Uniprot, com os respectivos códigos de acesso, NP_000515.2 e P08908.

Códigos de acesso	Nome	Sequência de aminoácidos no formato FASTA
NCBI: NP_ 000515.2 **UniProt:** P08908	Receptor 1A da 5-hidroxitriptamina 1A	>NP_000515.2 5-hydroxytryptamine receptor 1A [Homo sapiens] MDVLSPGQGNNTTSPPAPFETGGNTTGISDVTV SYQV ITSLLLGTLIFCAVLGNACVVAAIALERSLQNVANYLIGSL AVTDLMVSVLVLPMAALYQVLNKWTLGQVTCDLFIALD VLCCTSSILHLCAIALDRYWAITDPIDYVNKRTPRRAAA LISLTWLIGFLISIPPMLGWRTPEDRSDPDACTISKDHG YTIYSTFGAFYIPLLLMLVLYGRIFRAARFRIRKTVKKVE KTGADTRHGASPAPQPKKSVNGESGSRNWRLGVESK AGGALCANGAVRQGDDGAALEVIEVHRVGNSKEHLPL PSEAGPTPCAPASFERKNERNAEAKRKMALARERKTV KTLGIIMGTFILCWLPFFIVALVLPFCESSCHMPTLLGAI INWLGYSNSLLNPVIYAYFNKDFQNAFKKIIKCKFCRQ

Tabela 4: Sequência de aminoácidos do receptor HTR1A de *Homo sapiens*, no formato FASTA, e o código de acesso no NCBI e Uniprot

Fonte: Os autores. Tabela construída com dados extraídos do NCBI (2022a) e Uniprot (2022a).

A sequência primária do HTR1A foi analisada no *ProtParam* (Tabela 5), revelando prevalência de leucina (11,4%) e alanina (9,7%). No *PsiPred*, a predição de estrutura secundária foi adquirida por meio da sequência FASTA de aminoácidos do HTR1A, sendo 16 alfa-hélice, uma conformação-beta e 16 dobra-beta em arranjos (Figura 4A), os quais estruturam a molécula tridimensional obtida no AlphaFold por predição (Figura 4B). Alguns aminoácidos auxiliam na formação de estruturas do tipo alfa-hélice, como a alanina, na qual se encontra em uma frequência elevada. No entanto, dependendo do sentido em que está voltada a alfa-hélice (direita ou esquerda) e a sequência de aminoácidos que a compõem, estes fatores interferem na sua estabilidade (Cox; Nelson, 2019).

Outros aminoácidos têm menor propensão em formar alfa-hélice, como a glicina (7,1%) que tem uma maior flexibilidade conformacional e, a prolina (5,9%), por ter um átomo N que faz parte de um anel rígido impossibilitando a ligação N-Cα gire e, dessa forma, ocorrendo com maior frequência em curvas ß (dobra-beta). A posição de um aminoácido em relação a seus vizinhos também interferem na formação de alfa-hélice, como por exemplo, em grandes sequências de resíduos de glutamato (3,6%) que, por serem carregados negativamente, impedem esta formação (Cox; Nelson, 2019).

A arginina (5,5%) e a lisina (5,0%) possuem grupos R carregados positivamente e também se repelem dificultando a formação de alfa-hélice. Outros aminoácidos como treonina (6,2%), serina (6,4%) asparagina (4,5%) e a cisteína (3,3%), também causam desestabilidade em alfa-hélice, se estiverem próximas (Cox; Nelson, 2019). Nesse viés, tais fatores poderiam explicar a presença elevada de alfa-hélice e dobra-beta na estrutura secundária do HTR1A.

Nome do aminoácido	Sigla	Frequência (%)
Leucina	Leu (L)	48 (11,4)
Alanina	Ala(A)	41 (9,7)
Glicina	Gly (G)	30 (7,1)
Isoleucina	Ile (I)	29 (6,9)
Valina	Val (V)	29 (6,9)
Serina	Ser (S)	27 (6,4)
Treonina	Thr (T)	26 (6,2)
Prolina	Pro (P)	25 (5,9)
Arginina	Arg (R)	23 (5,5)
Lisina	Lys (K)	21 (5,0)
Asparagina	Asn (N)	19 (4,5)
Fenilalanina	Phe (F)	17 (4,0)
Aspartato	Asp (D)	16 (3,8)
Glutamato	Glu (E)	15 (3,6)
Cisteína	Cys (C)	14 (3,3)

Tirosina	Tyr (Y)	12 (2,8)
Ácido Aspártico	Gln (Q)	9 (2,1)
Metionina	Met (M)	8 (1,9)
Triptofano	Trp (W)	7 (1,7)
Histidina	His (H)	6 (1,4)
Pirrolisina	Pyl (O)	0 (0,0)
Selenocisteína	Sec (U)	0 (0,0)

Tabela 6: Aminoácidos que compõem a estrutura primária do HTR1A de *Homo sapiens*, com suas siglas correspondentes e frequência

Fonte: ProtParam (2023a).

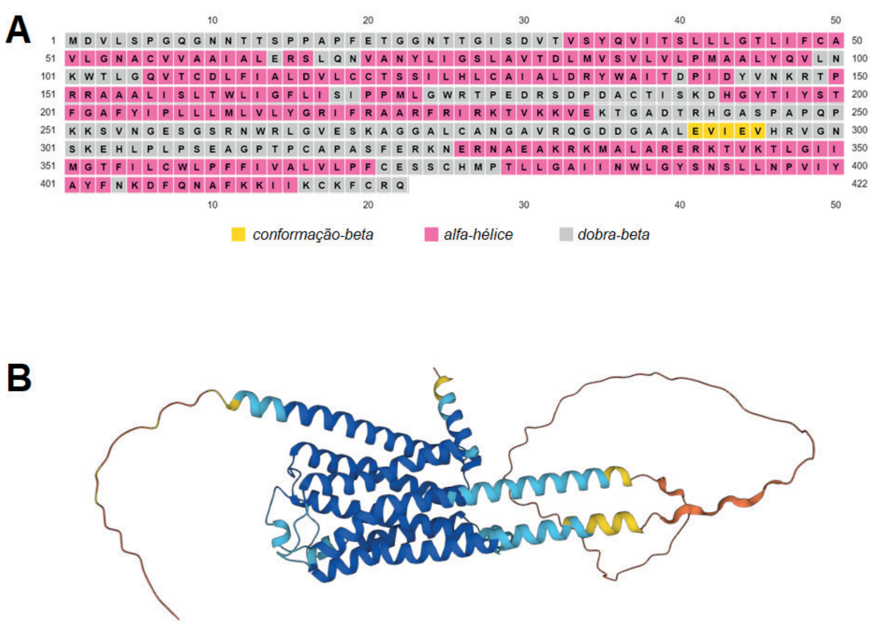


Figura 4: Predição da estrutura secundária (A) e tridimensional (B) do HTR1A de *Homo sapiens*

Fonte: A- Adaptada de PsiPred a partir da análise da sequência de aminoácidos no formato FASTA. B- AlphaFold (2023).

O HTR1B possui papel importante na produção e liberação de 5-HT, e suas variantes polimórficas estão relacionadas à distúrbios mentais e comportamentais. Sua expressão foi descrita em regiões do córtex cerebral, amígdala, hipocampo, e pode atuar como autoreceptor e heteroreceptor serotoninérgico (Souza, 2021), bem como o HTR1A (Barnes; Sharp, 1999; Hensler, 2006). Apesar de possuírem estas caraterísticas funcionais semelhantes, a comparação da sequência de aminoácidos dos receptores HTR1A (NP_000515.2) e HTR1B (NP_ 000854.1) de *Homo sapiens* revelou apenas 39,56% de identidade, com *e-value* 8e-105.

Tais resultados também poderiam ser justificados pela diferença quantitativa de nucleotídeos e aminoácidos, uma vez que HTR1B possui 2.568 nucleotídeos e 390 aminoácidos (NCBI 3350) e o HTR1A possui 4.571 e 422 respectivamente (NCBI, 2022). Dessa forma, mesmo que a expressão dos dois genes estejam localizados em regiões cerebrais semelhantes, atuarem como autoreceptores e heterorreceptores e, serem da mesma família de receptores serotoninérgicos (HTR1), ambos possuem características genéticas distintas.

4. Localização de HTR1A em diferentes tecidos e órgãos

A maior densidade de neurônios serotonérgicos situam-se nos núcleos da rafe, cujos axônios são direcionados praticamente para todo o cérebro, com ênfase ao hipocampo (Berumen *et al*, 2012). Sítios de ligação do receptor HTR1A se encontram em regiões límbicas do cérebro, como hipocampo, septo e áreas corticais, além dos núcleos dorsal e mediano da rafe, em neurônios pré-sinápticos (níveis somato dendríticos) e pós-sinápticos (região prosencefálica) (Barnes; Sharp, 1999). Nesse sentido, acessando o banco de dados *The Human Proteins Atlas* foi possível obter a expressão de RNAm de *HTR1A*, sendo majoritária no cérebro, prevalecendo no mesencéfalo, formação do hipocampo, córtex cerebral, ponte, gânglios basais, bulbo e amígdala (Figura 5).

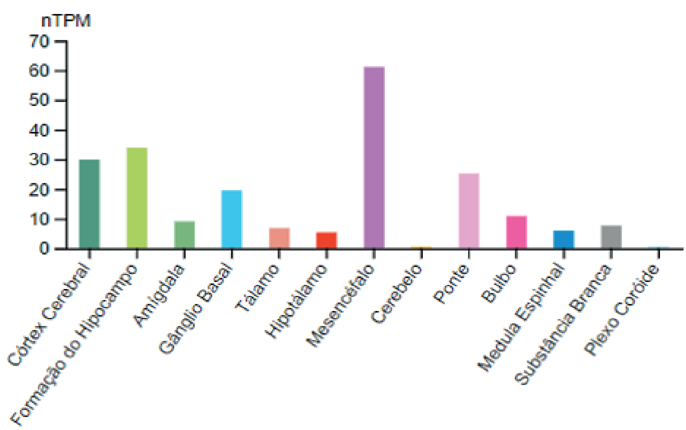


Figura 5: Expressão de RNA de *HTR1A* de *Homo sapiens* em regiões do SNC em em nTPM (*number of transcripts per million*)

Fonte: Adaptado de *The Human Proteins Atlas* (2023a).

Ademais, elevada expressão da proteína foi observada no cerebelo e em outras áreas do organismo, como duodeno, intestino delgado, cólon, reto e rim. Em níveis medianos, o HTR1A se expressa no córtex cerebral, glândula adrenal, estômago, fígado, músculo cardíaco e músculo esquelético, e em níveis baixos na região do caudado (Figura 6).

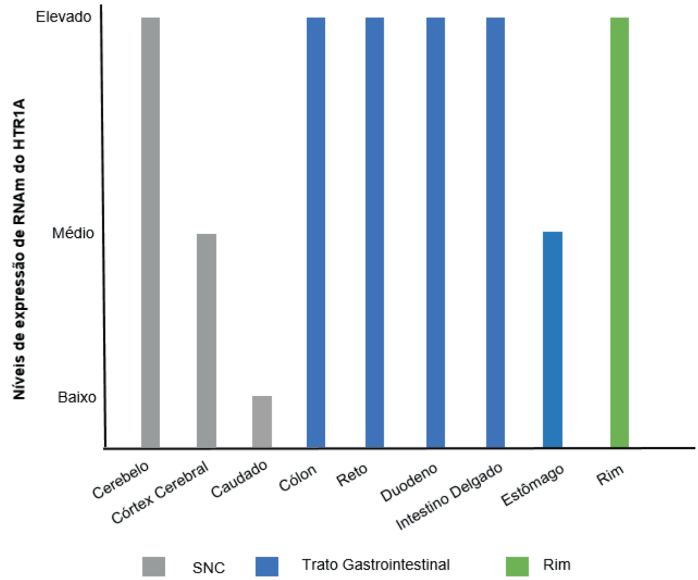


Figura 6: Níveis de expressão da proteína HTR1A de *Homo sapiens* em diferentes regiões do organismo

Fonte: Adaptado de *The Human Proteins Atlas* (2022a)

Em 1959 por meio de um experimento *in vivo* e administração de doses de 5-HT no lúmen intestinal, os efeitos em relação aos movimentos peristálticos foram investigados esgotando os estoques de 5-HT através do uso de um alcalóide denominado reserpina. Apesar da aplicação da 5-HT, não houve mudanças significativas nos movimentos peristálticos, mesmo gerando aumento na motilidade intestinal (Bulbring *et al,* 1959).

Já que a maior parte da 5-HT encontra-se em níveis periféricos, sobretudo no intestino, é possível que esteja relacionada com a constipação e a doença celíaca (Camilleri, 2009), uma inflamação crônica que afeta a disponibilidade de 5-HT no intestino e provoca vários sintomas, incluindo a diarreia (Coleman *et al*, 2006). Sjölund *et al*, (1982) relataram que pacientes celíacos possuíam elevado número de células enterocromafins e alta concentração de 5-HT na mucosa intestinal. A 5-HT pode ser produzida por estas células, mas também por outros diferentes tipos celulares.

Indivíduos celíacos têm maior liberação de 5-HT do que os saudáveis após refeição e os níveis plasmáticos de pico pós-prandial da 5-HT possuem relação com os sintomas dispépticos. Anormalidades na mucosa intestinal em pacientes celíacos e má absorção em parte do intestino delgado poderiam relacionar-se com a liberação de 5-HT. A redução tecidual do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), resultado da degradação da 5-HT pela MAO duodenal, indicaria que a absorção da 5-HT pela mucosa e seu metabolismo intracelular estariam afetados, podendo haver distorção na funcionalidade do transportador

de recaptação de 5-HT (Coleman *et al*, 2006). Evidências mostram a relação da serotonina e seus efeitos nessa região, o que poderia explicar os níveis elevados da expressão da proteína HTR1A em regiões do trato gastrointestinal.

Em pacientes com síndrome do intestino irritável foi investigada a intensidade da imunorreatividade da 5-HT e seu transportador (SERT). Por meio de exames de colonoscopia, histopatologia e imuno-histoquímica, biópsias e imagens do cólon, reto e íleo revelaram diminuição da imunorreatividade do SERT em células do epitélio intestinal nos pacientes com a síndrome, indicando redução do transportador e alta disponibilidade de 5-HT na mucosa intestinal. Tal ocorrência pode ser um dos quesitos que acarreta em sintomas como diarreia ou constipação, além do uso de inibidores seletivos de recaptação de 5-HT (ISRS) (El-Salhy *et al*, 2013).

Outrossim, o metabolismo do TRP pelas vias de quinurenina (responsável pela degradação do aminoácido) e da serotonina (produção através do TRP) pode estar associado a cânceres de cólon e reto. O catabolismo de TRP por estas vias limita a resposta imune aguda em tecidos expostos ao estresse crônico mediado por inflamações e promove resposta imune antitumoral. Pessoas com síndrome do intestino irritável que possuem inflamação no órgão têm mais chance de desenvolver tumores e menores níveis de TRP. Este último também é evidenciado em casos de câncer colorretal, no entanto, é mais evidente quando há adenomas. Baixa concentração de 5-HTP também é evidenciada (Crotti *et al*, 2017).

Em relação à função renal, sabemos que os rins exercem várias funções e dentre elas, atuam filtrando e removendo substâncias do plasma, ou seja, depuram o filtrado, excretando pela urina e devolvendo ao sangue o que for necessário ao organismo. Os rins atuam em diversas funções homeostáticas, como na regulação da pressão arterial por meio da excreção de quantidades diferenciadas de água e sódio, e na secreção de hormônios e fatores ou substâncias vasoativas (como a renina) formando produtos vasoativos, a curto prazo. Além disso, estão relacionados com a produção de eritrócitos, no equilíbrio hídrico e eletrolítico, além da secreção, metabolismo e excreção de hormônios (Guyton; Hall, 2021).

No rim, a serotonina é produzida no túbulo contorcido proximal (TCP) do néfron por meio de seu substrato. Berndt *et al.* (2001) revelaram maiores e menores concentrações de 5-HT no líquido intersticial renal e na urina, respectivamente, indicando que a 5-HT é liberada por meio da membrana basolateral do órgão. Com relação à disfunções nos rins, níveis baixos de 5-HT foram encontrados em amostras de sangue de pacientes com diabetes *mellitus* tipo II que apresentavam insuficiência renal moderada ou grave. Tal resultado deve-se à redução da produção de 5-HT em células enterocromafins em decorrência do avanço do diabetes, além da circulação intestinal prejudicada destas células (Hara *et al*, 2011).

5. HTR1A na sinapse serotoninérgica

Mapas interligados obtidos a partir do KEGG permitiram a visualização das vias metabólicas em que o HTR1A participa, como a via de sinalização AMPc, interação ligante-receptor neuroativo, transdução do paladar e sinapse serotoninérgica. Nesta última via, após a produção de 5-HT a partir do 5-HTP pela ação da enzima DDC, a 5-HT é liberada na fenda sináptica pelo transportador de amina vesicular (VMAT) por exocitose, podendo atuar em seus receptores pré- e pós-sinápticos (Kegg, 2022). A liberação vesicular de 5-HT pode acontecer em nível somático (Colgan *et al*, 2009) por meio de dendritos (Colgan *et al*, 2012) e axônios (Bruns *et al,* 2000).

O transportador de serotonina altamente seletivo (SERT) se localiza na membrana pré-sináptica e é conhecido também como 5-HTT, responsável por remover a 5-HT da fenda sináptica (Mohammad-zadeh *et al,* 2008). Como já mencionado, a diminuição da imunorreatividade deste transportador no intestino, está relacionada à síndrome do intestino irritável (El-Salhy *et al*, 2013). Após parte da 5-HT ser recaptada por meio do transportador SERT, ela é degradada pela MAO-A, finalizando no ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), o qual é eliminado através da urina e pode ser utilizado como marcador geral para indivíduos que apresentam neoplasias neuroendócrinas (Wedin *et al*, 2021).

A ativação de HTR1A pode ocorrer devido a ação de agonistas e níveis elevados de 5-HT na fenda sináptica por meio de ISRS, levando à redução do disparo neuronal (Adell *et al*, 2005). Esta redução, bem como a inibição de canais de íons cálcio, ocorre também mediante a abertura de canais de potássio sensíveis à proteína G (GIRK - *G protein-coupled inwardly rectifying potassium*) (Bockaert *et al*, 2006) que atuam na manutenção do potencial de membrana em repouso em células neuronais, além de conduzir íons de potássio para o meio intracelular e extracelular (Zhao *et al,* 2021). Nesse sentido, a interação da subunidade GBy ao GIRK, pode torná-lo mais permeável aos íons, liberando-os para o meio extracelular, provocando hiperpolarização (potencial de membrana mais negativo) do neurônio pós-sináptico (Figura 7).

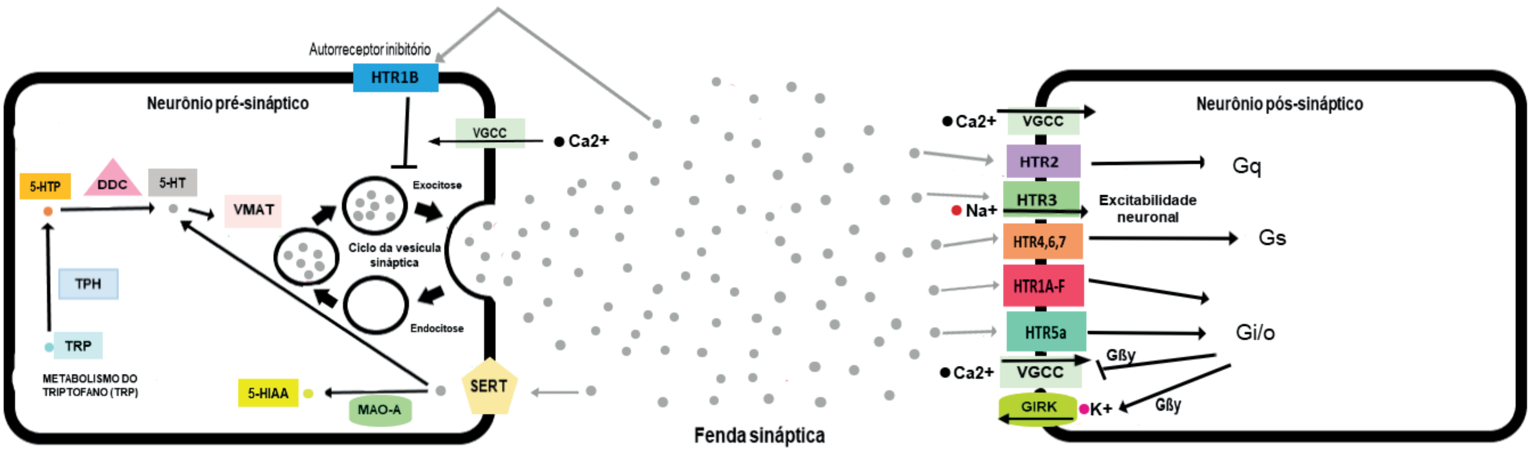


Figura 7: Participação do HTR1A na via da sinapse serotoninérgica. DDC, aromático-L-aminoácido;TPH, triptofano hidroxilase; TRP, triptofano; VMAT, transportador de amina vesicular; 5-HT, serotonina; 5-HTP, 5-hidroxitriptofano; 5-HIAA, 5-hidroxi-indolacético; MAO-A, monoamina oxidase-A; SERT, família de transportadores de soluto 6 (transportador de serotonina); GIRK, canais de potássio acoplados à proteína G; Ca^{2+}, íon cálcio; Na^{+}, íon sódio; VGCC, canal de cálcio dependente de voltagem P/Q tipo alfa-1A; Gq, proteína de ligação ao nucleotídeo guanina G(q) subunidade alfa; Gs, proteína G(s) de ligação ao nucleotídeo guanina subunidade alfa; Gi/o, subunidade alfa da proteína de ligação ao nucleotídeo guanina G(i).

Fonte: Adaptado de KEGG (2023a).

6. Doenças e fármacos relacionados ao receptor HTR1A

A 5-HT está relacionada à ansiedade e a outros comportamentos, funções fisiológicas e transtornos (Bell *et al,* 2001; Berger *et al*, 2009; Lucki, 1998). No Dsm-5 (2014), vários transtornos são descritos e relacionados ao transtorno de ansiedade, dentre eles: Transtorno de Ansiedade de Separação, Mutismo Seletivo, Fobia Específica, Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social), Transtorno de Pânico, Agorafobia, Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno de Ansiedade Induzido por Substância/Medicamento e Transtorno de Ansiedade Devido a Outra Condição Médica.

Apesar de alguns estudos demonstrarem associação entre o HTR1A e o transtorno de ansiedade (Baas; Heitland, 2015; Bruss *et al*, 2005; Fakra *et al*, 2009; Huang *et al*, 2004;), este receptor serotoninérgico também pode estar associado a outros distúrbios/ patologias. Por meio do *PubChem,* verificou-se associação entre o receptor HTR1A com algumas doenças genéticas, além do Transtorno de Ansiedade, como: Transtorno de Compulsão Alimentar, Transtorno Bipolar e de Humor, Esquizofrenia, Transtorno de Desenvolvimento Intelectual, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Insônia, Depressão, Disfunção Sexual e Ejaculatória, dentre outras.

Tanto os neurônios serotoninérgicos, quanto os não serotoninérgicos, podem responder aos fármacos que ativam o HTR1A, o qual pode atuar como autoreceptor ou heteroreceptor (Hensler, 2006). Os ISRS, por exemplo, alteram funções do SERT impedindo a recaptação da 5-HT, além de ativar ou bloquear receptores de 5-HT pós-sinápticos (David *et al,* 2016). A partir de análise no *DrugBank* e o *Reactome* levantou-se drogas que interagem com o HTR1A, como apomorfina, sumatriptano, buspirona e aripiprazol que atuam como agonistas, e pindolol e risperidona que agem como antagonistas.

O antagonista pindolol pode acarretar em bloqueio do receptor (Lemonde *et al,* 2004) e, em combinação com os ISRS, provoca dessensibilização dos autoreceptores pré-sinápticos (Le François *et al,* 2008). Alguns autores relataram a buspirona como agonista, podendo ser eficaz no tratamento de ansiedade (Hensler, 2006; Kagamiishi *et al*, 2003), enquanto Blackburn & Jones (2001) descrevem o mesmo fármaco como agonista parcial ansiolítico no tratamento de transtorno de ansiedade generalizada. Por outro lado, a risperidona pode ser usada no tratamento alternativo de transtornos de ansiedade, não havendo resposta dos fármacos usados em primeira linha (Baldwin;Tyrer, 2006).

7. Polimorfismos do receptor HTR1A e relação com a ansiedade

O polimorfismo denominado C(-1019)G, situado na região promotora do gene *HTR1A* foi identificado por Comings & Wu (1999) e observaram que o homozigoto G/G é duas vezes mais frequente em pacientes deprimidos e quatro vezes mais em pacientes suicidas. Este polimorfismo se encontra em um palíndromo imperfeito, podendo afetar a

expressão do *HTR1A*. Na sequência em que se encontra o polimorfismo há um TTCG invertido e esta inversão de C para G se relaciona em uma destruição do fator transcricional NUDR, uma proteína nuclear relacionada a DEAF-1, do inglês *nuclear deformed epidermal autoregulatory factor-1* (Lemonde *et al*, 2003).

Segundo Lemonde (2004), a variante do *HTR1A* contém sítios discretos de ligação ao DNA para pelo menos dois repressores, o NUDR/DEAF-1 e Hes5 (*Hairy/enhancer-of-split-5*). As proteínas NUDR e Hes5 possuem ação repressora, porém as duas possuem maior afinidade pelo alelo C, principalmente a NUDR, em comparação com o alelo G, já que Hes5 teve atividade reduzida para este alelo. A fim de esclarecer a relação entre NUDR para com o alelo C, foi evidenciado que a expressão deste fator transcricional está presente no mesencéfalo, em regiões da rafe, onde estaria associado ao palíndromo do gene do receptor HTR1A (Lemonde *et al*, 2003).

As regiões do hipocampo que contém HTR1A, também possuem expressão de NUDR, indicando que este fator tem associação na regulação da expressão do receptor serotoninérgico. Além disso, NUDR também é expresso na maior parte das células do núcleo dorsal da rafe. Sugere-se que o alelo G da variante reduz a repressão no gene do receptor, alterando níveis de autoreceptores e inibindo a atividade neuronal do núcleo da rafe, bem como a atividade dos fatores de transcrição NUDR/DEAF-1 e Hes5 para com o receptor serotoninérgico; ou seja, o alelo G impede a ligação com estes fatores repressores levando à redução de 5-HT e alta expressão de autoreceptores (Lemonde *et al*, 2003).

Ainda, a região palindrômica onde se encontra o polimorfismo C(-1019) do *HTR1A* é reconhecida pelos fatores transcricionais NUDR/DEAF-1 e Hes5. O DEAF-1 reprime o alelo C, mas na presença do alelo G, esta repressão não ocorre. A repressão por DEAF-1 em receptores com a variante, resulta em redução da transcrição do receptor em regiões pós-sinápticas. Nos neurônios pré-sinápticos dos núcleos da rafe, a repressão causa aumento da expressão do receptor diminuindo o disparo de neurônios serotoninérgicos. Ademais, a variante torna a proteína transcricional Hes5 sensível para a repressão no *HTR1A* (Lemonde *et al*, 2003; Lemonde *et al*, 2008).

Lemonde e colaboradores *(*2004) evidenciaram que o alelo G pode influenciar em respostas antidepressiva e anti-ansiedade, através do tratamento com fármacos agonistas do receptor. Por outro lado, Strobel *et al.* (2003) indicou possível associação do polimorfismo C(-1019) com neuroticismo de ansiedade-traço e depressão. Segundo o autor, os portadores do alelo G exibem pontuações mais altas de neuroticismo, reforçando que este achado pode associar-se com a depressão e a ansiedade. Tal evidência corrobora com os dados de associação do alelo G com a depressão maior revelados por Lemonde *et al.* (2003).

Efeitos do polimorfismo C(-1019)G do *HTR1A* na reatividade da amígdala e ansiedade foram também relatados, já que este órgão está relacionado ao sistema emocional cerebral. Sendo assim, sua alteração funcional pode associar-se à ansiedade e também a outros

distúrbios, como a depressão (Fakra *et al.*, 2009). Através da genotipagem, diferenças foram observadas entre indivíduos portadores do genótipo C/C comparados com os portadores de C/G, mas não nos indivíduos C/G comparados com os G/G. A diminuição na reatividade da amígdala poderia estar associada ao alelo G, ou seja, os genótipos C/G e G/G estariam relacionados ao efeito em comparação com o genótipo C/C. A reatividade da amígdala poderia então contribuir para a ansiedade-traço em indivíduos que apresentam a variante polimórfica C(-1019)G (Fakra *et al*, 2009).

Molina *et al.* (2010) avaliaram o polimorfismo C(-1019)G na região promotora do *HTR1A* e evidenciaram que os indivíduos que apresentavam esta variante eram mais suscetíveis a apresentarem transtorno de ansiedade generalizada e alto risco de desenvolver depressão maior independente do sexo, idade e histórico clínico de distúrbios. Apesar dos resultados significativos, mais estudos precisam ser realizados para investigar a associação entre esses dois distúrbios isoladamente e o polimorfismo.

Outrossim, a relação do polimorfismo C(-1019)G (rs6295) em processos cognitivos e ansiedade também foi mostrada, evidenciando que esta variação polimórfica do *HTR1A* pode influenciar no controle cognitivo e, dessa forma, no desempenho comportamental, conferindo aos portadores uma maior precisão na cognição, dependendo da informação de contexto apresentada a eles (Beste *et al*, 2011). Os portadores deste polimorfismo apresentam riscos em desenvolver transtorno de ansiedade generalizada (Molina *et al.*, 2010), mas também benefícios no controle cognitivo (Beste *et al.*, 2011).

Estudo da associação entre o polimorfismo C(-1019)G e transtornos de pânico revelou uma tendência de indivíduos com genótipo G/G apresentarem o transtorno de pânico e agorafobia, apesar de não ser um fator de risco importante, mas indicativo de que sua presença pode contribuir para a patogênese (Rothe *et al.*, 2004).

Na população coreana, mesmo com um tamanho amostral insuficiente, investigando a relação do polimorfismo C(-1019)G do *HTR1A* e o transtorno de pânico, encontrou-se diferença na gravidade dos sintomas dos indivíduos que apresentam os genótipos C/C, C/G e G/G e o transtorno sem o acompanhamento da agorafobia, mas não detectaram associação significativa entre a variante polimórfica e o transtorno de pânico, acompanhado ou não de agorafobia, mesmo no grupo controle (Choi *et al*, 2010).

Em contraponto, considerando que o HTR1A atua como receptor inibitório influenciando na ansiedade, Richardson-Jones *et al.* (2010) identificaram que a variação C(-1019)G se relaciona com transtornos de pânico com agorafobia, associados à ansiedade, e os genótipos C/C, C/G e G/G mostraram diferenças comportamentais. Isso é, indivíduos com o genótipo C/C tiveram um aumento na ansiedade antes da fuga, já os com C/G não diferiram dos portadores C/C, e aqueles com G/G tiveram maior frequência em comportamentos de fuga, sendo os comportamentos relacionados à ansiedade (Straube *et al,* 2014).

A interação entre o polimorfismo C(-1019)G, a enzima catecol-O-metiltransferase e o sistema noradrenérgico também foi investigada em indivíduos diagnosticados com transtorno de pânico (Freitag *et al*, 2006). Outrossim, Huang *et al.* (2004) estudaram a alta expressão do polimorfismo C(-1019)G do *HTR1A* em regiões do córtex pré-frontal (*post-mortem*) e em transtornos de ansiedade e outros distúrbios/patologias, indicando diferença significativa na frequência da variante em indivíduos com histórico clínico e associação entre ataque de pânico e a frequência da variação alélica do polimorfismo, podendo influenciar na expressão do receptor HTR1A e no desenvolvimento de ansiedade.

Baas & Heitland (2015) analisaram a associação entre a resposta contextual ao medo com a ansiedade-traço e a variante C(-1019)G em indivíduos com descendência caucasiana e ascendência asiática. Os autores relataram que o aprendizado de sinais, a ansiedade-traço e a variabilidade genética do *HTR1A* estão envolvidos na regulação da ansiedade contextual.

Indivíduos com epilepsia do lobo temporal foram avaliados quanto a influência do C(-1019)G do *HTR1A* e os polimorfismos 5-HTTLPR e 5-HTTVNTR no gene *5-HTT*, relacionado ao transporte da 5-HT. Os polimorfismos do gene *5-HTT* podem estar envolvidos na captação reduzida de 5-HT e maior atividade transcricional do 5-HTT. Além disso, o polimorfismo C(-1019) influencia na regulação da expressão do gene *HTR1A*. Ainda neste estudo, pacientes com transtornos de ansiedade apresentaram maior frequência do alelo C, podendo ser um fator de risco independente para o transtorno de ansiedade na epilepsia (Schenkel *et al*, 2012).

Outras duas variantes diferentes do polimorfismo C(-1019)G do *HTR1A* foram relatadas por Erdmann *et al.* (1994), sendo elas: Ile28Val, Gly22Ser, Arg219Leu e A50V. Sendo a variante Ile28Val rara, considerou-se improvável ter uma associação com a esquizofrenia, Síndrome de Tourette e o transtorno afetivo bipolar. Investigando consequências farmacológicas acarretadas por este polimorfismo, utilizou-se fármacos agonista (8-OH-DPAT) e antagonista (metiotepina), revelando que a troca de aminoácidos não altera a ligação do receptor com esses fármacos (Bruss *et al*, 1995). Esse resultado confirma que a mutação do gene *5-HT1A* não desempenha papel significativo na predisposição genética para distúrbios neuropsiquiátricos.

Serretti *et al.* (2000) avaliaram a variante Ile28Val, mas o *HTR1A* foi considerado um marcador polimórfico baixo sem associação com transtornos de humor, apesar de Rotondo et al. (1996) e Erdmann *et al.* (1994) terem revelado associação entre as variantes Gly22Ser e Ile28Val e as drogas agonistas de *HTR1A*. Isso é, após terem contato com o agonista (8-OH-DPAT), células que expressavam a variante Ile28Val tiveram diminuição na densidade do receptor, em comparação com Gly22Ser, a qual indicou maior resistência à regulação negativa e à dessensibilização do receptor, causados através do tratamento com ISRSs ou agonistas (Rotondo *et al*, 1996).

Uma relação entre a variante Arg219Leu do *HTR1A* com o comprometimento dos processos de transdução de sinal e alteração no acoplamento à proteína G foi observada, podendo os indivíduos portadores desta variante ser suscetíveis ao aumento nos níveis de ansiedade e diminuição dos efeitos de fármacos, como a buspirona, um ansiolítico utilizado para o tratamento de transtornos de ansiedade (Bruss *et al*, 2005). A mudança Arg219Leu está localizada na alça citoplasmática do receptor, uma região envolvida no acoplamento da proteína G (Lam *et al*, 1996).

A variante Ala50Val também foi descrita e se trata de um polimorfismo C para T, resultando em alterações na funcionalidade do receptor, na resposta farmacológica e na fisiologia serotoninérgica, mas sem resposta significativa em relação a 5-HT. Essa variante é raramente encontrada, mas os seus portadores podem apresentar susceptibilidade à ansiedade (Del Tredici *et al*, 2004).

Mekli *et al*. (2011) investigando a associação entre depressão e ansiedade com os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) dos genes *HTR1A* e *HTR1B*, mostraram o rs6295 associado ao alelo G, rs749098 associado ao alelo C e rs878567 associado ao alelo T. Ainda, observaram uma associação significativa entre o alelo G e a diminuição de tempo de reconhecimento em relação à identificação de faces de medo e rostos menos tristes em comparação com o alelo C. Além disso, rs6295, rs749098 e rs878567 revelaram associação com ansiedade, principalmente o polimorfismo rs878567. Ademais, os portadores de GG de rs6295 mostraram dificuldade em reconhecer determinadas emoções, com reconhecimento de tempo curto para emoções negativas. Assim, os resultados indicaram associação em termos de susceptibilidade entre os polimorfismo de *HTR1A* e *HTR1B* ao estresse, depressão e ansiedade (Mekli *et al*, 2011).

A partir das revisões bibliográficas foi possível construir a tabela 7, mostrando as associações dos polimorfismos no gene *HTR1A* com o Transtorno de Ansiedade, agorafobia, depressão, estresse e transtorno de pânico.

Polimorfismos	Referências	Transtorno(s) associado(s)
C(-1019)G	Lemonde *et al*, 2004	Tratamentos antidepressivos e anti-ansiedade.
C(-1019)G	Strobel *et al*, 2003	Neuroticismo de ansiedade-traço e depressão.
C(-1019)G	Fakra *et al*, 2009	Reatividade da amígdala e ansiedade-traço.
C(-1019)G	Molina et al, 2010	Susceptibilidade em apresentar transtorno de ansiedade generalizada e alto risco de desenvolver depressão
C(-1019)G	Beste *et al*, 2011	Controle cognitivo e sensibilidade à ansiedade.
C(-1019)G	Straube *et al*, 2014	Transtorno de pânico com agorafobia (relacionados à ansiedade).
C(-1019)G	Huang *et al*, 2004	Desenvolvimento de ansiedade.
C(-1019)G	Freitag *et al*, 2006	Variantes do sistema noradrenérgico e enzima COMT associado ao transtorno de pânico.
C(-1019)G	Baas; Heitland, 2015	Ansiedade contextual.
C(-1019)G	Choi *et al*, 2010	Sem interação com transtorno de pânico com ou sem agorafobia.
C(-1019)G	Rothe *et al*, 2004	Sem associação com o transtorno de pânico, mas possível contribuição para a patogênese da agorafobia.
Arg219Leu	Bruss *et al*, 2005	Alteração nos níveis de ansiedade e redução nos efeitos de fármacos usados para tratamento de ansiedade.
Ala50Val	Tredici *et al*, 2004	Ansiedade e outras patologias/distúrbios.
Gly22Ser	Rotondo *et al*, 1996	Resistência à regulação negativa e à dessensibilização do HTR1A, prejudicando a ação terapêutica de antidepressivos e ansiolíticos.
Ile28Val	Bruss *et al*, 1995	Sem ação no perfil farmacológico do HTR1A e difícil associação com distúrbios psiquiátricos.
SNPs rs6295; rs749098; rs878567	Mekli *et al*, 2011	Distúrbios psiquiátricos de depressão e ansiedade, relacionados ao estresse.

Tabela 7: Polimorfismos do *HTR1A* que se associam com transtornos psiquiátricos

Fonte: Os Autores.

CONCLUSÃO

O HTR1A é um receptor serotoninérgico inibitório que se encontra acoplado à proteína G, especificamente à isoforma Gi. O gene em *Homo sapiens* situa-se na região cromossômica 5q12.3, possui 4571 nucleotídeos e um éxon. A proteína expressa com 422 aminoácidos, tem em sua estrutura secundária 16 alfa-hélices, uma conformação beta e 16 dobras-beta. Seus sítios de ligação ocorrem em regiões límbicas do cérebro, como hipocampo, septo, áreas corticais, núcleos dorsal e mediano da rafe, em neurônios pré-sinápticos (nível somato dendríticos) e pós-sinápticos (região prosencefálica). A expressão majoritária do RNAm é no cérebro, prevalecendo no mesencéfalo, formação do hipocampo, córtex cerebral, ponte, gânglios basais, bulbo e amígdala. Altos níveis protéicos são encontrados em áreas do trato gastrointestinal.

Pelo menos sete polimorfismos já foram descritos para *HTR1A*, sendo eles C(-1019)G, Arg219Leu, Ala50Val, Gly22Ser, SNPs rs6295, rs749098 e rs878567, os quais estão relacionados à ansiedade, seja pelo efeito de fármacos utilizados no tratamento ou pela associação a outras patologias que possuem relação com este transtorno, podendo tornar o indivíduo suscetível a ele. Drogas agonistas e antagonistas, além de ISRS, podem ativar, bloquear ou dessensibilizar autoreceptores e heteroreceptores HTR1A. Este por sua vez, participa de algumas vias metabólicas, como a de sinalização AMPc, interação ligante-receptor neuroativo, transdução do paladar e sinapse serotoninérgica, na qual tem influência no disparo neuronal de 5-HT.

O transtorno de ansiedade é uma das patologias que teve aumento na pandemia por COVID-19 e alta prevalência global. Desta forma, o presente estudo traz subsídios relevantes acerca do HTR1A que foram obtidos por meio de biologia computacional e levantamento da literatura científica especializada, tornando-se um importante embasamento teórico que pode auxiliar na elaboração de estratégias de tratamento, prevenção e diagnóstico preciso, principalmente de forma direcionada a cada variação genotípica. Contudo, mais estudos são necessários para compreensão dos mecanismos de relação do HTR1A e o transtorno de ansiedade.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) pela concessão de bolsa de Iniciação Científica (Edital DIRPE nº6/2022 – PIBIC).

REFERÊNCIAS

ADELL, A. *et al*. Strategies for producing faster acting antidepressants. **Drug Discovery Today**, v. 10, n. 8, p. 578-585, apr. 2005. DOI:10.1016/S1359-6446(05)03398-2. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837601/. Acesso em: 25 jun. 2023.

ALPHAFOLD. Protein Structure Database. 5-hydroxytryptamine receptor 1A, AF-P08908-FI, 2023. Disponível em: https://alphafold.ebi.ac.uk/. Acesso em: 05 jul. 2023.

BAAS, J. M. P.; HEITLAND, I. The impact of cue learning, trait anxiety and genetic variation in the serotonin 1A receptor on contextual fear. **International Journal of Psychophysiology**, 3. ed, v. 98, p. 506-514, dec. 2015. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2014.10.016. Disponível: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448266/. Acesso em: 25 jun. 2023.

BARNES, N. M.; HALES, T. G.; LUMMIS, S. C. R.; PETERS, J. A. The 5-HT3 receptor-the relationship between structure and function. **Neuropharmacology**, 1. ed, v.56, p. 273–284, jan. 2009. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.08.003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18761359/. Acesso em: 25 jun. 2023.

BARNES, N. M.; SHARP, T.; 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacology**. 8. ed, v. 38, p.1083–1152, aug. 1999. DOI:10.1016/S0028-3908(99)00010-6. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10462127/. Acesso em: 25 jun. 2023.

BELL, C.; ABRAMS J.; NUTT D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. **The British Journal of Psychiatry**, 5. ed, v. 178, p. 399-405, may. 2001. DOI: 10.1192/bjp.178.5.399. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11331552/. Acesso em 20 jan. 2023.

BERGER M.; GRAY J. A.; ROTH B. L. The expanded biology of serotonin. **Annual Review of Medicine**. v. 60,p. 355-366, mar. 2009. DOI: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19630576/. Acesso em: 20 jan. 2023.

BERNDT, T. J.; LIANG, M.; TYCE, G. M.; KNOX, F. G.; Intrarenal serotonin, dopamine, and phosphate handling in remnant kidneys. **Kidney International**. 2. ed, v. 59, p. 625-630, feb. 2001. DOI:10.1046/j.1523-1755.2001.059002625.x. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11168943/. Acesso em: 25 jun. 2023.

BERUMEN, L. C.; RODRÍGUEZ, A.; MILEDI, R.; GARCÍA-ALCOCER, G. Serotonin receptors in hippocampus. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1-15, dec. 2011. DOI: 10.1100/2012/823493. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22629209/. Acesso em: 20 jan. 2023.

BESTE, C. *et al*. The functional 5-HT1A receptor polymorphism affects response inhibition processes in a context-dependent manner. **Neuropsychologia**. 9. ed, v. 49, p. 2664-2672, july. 2011. DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2011.05.014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21645534/. Acesso em: 25 jun. 2023.

BOCKAERT, J. *et al.* Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. **Cell and Tissue Research**. v. 326, p. 553-572, aug. 2006. DOI: 10.1007/s00441-006-0286-1. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16896947/. Acesso em: 15 fev. 2023.

BRUNS, D.; RIEDEL, D.; KLINGAUF, J.; JAHN, R. Quantal Release of Serotonin. **Neuron**. 1. ed, v. 28, p. 205-220, oct. 2000. DOI: https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00097-0. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11086995/. Acesso em: 8 fev. 2023.

BRÜSS, M. *et al*. Binding properties of the naturally occurring human 5-HT1A receptor variant with the Ile28Val substitution in the extracellular domain. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**. v. 352, p. 455-458, may. 1995. DOI:10.1007/BF00172786. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8532077/. Acesso em: 25 jun. 2023.

BRÜSS, M.; KOSTANIAN, A.; BÖNISCH, H.; GÖTHERT, M. The naturally occurring Arg219Leu variant of the human 5-HT1A receptor: impairment of signal transduction. **Pharmacogenet Genomics**, v.15, p. 257-264, apr. 2005. DOI:10.1097/01213011-200504000-00009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864118/. Acesso em: 25 jun. 2023.

BULBRING, E.; CREMA, A. The action of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan and reserpine on intestinal peristalsis in anaesthetized guinea-pigs. **The Journal of Physiology**, v. 146, p. 29-53, july.1959. DOI: 10.1113/jphysiol.1959.sp006176. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356888/. Acesso em: 31 jul. 2023.

CAMILLERI M. Serotonin in the gastrointestinal tract. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**. v. 16, p. 53-59, feb. 2009. DOI: 10.1097/med.0b013e32831e9c8e. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19115522/. Acesso em: 25 jun. 2023.

CHOI, W. S.; LEE, B. H.; YANG, J. C.; KIM, Y. K. Association Study between 5-HT1A Receptor Gene C(-1019)G Polymorphism and Panic Disorder in a Korean Population. **Psychiatry Investigation**, v. 7, p. 141-146, jan. 2010. DOI:10.4306/pi.2010.7.2.141. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20577624/. Acesso em: 25 jun. 2023.

COLEMAN, N. S. *et al*. Abnormalities of serotonin metabolism and their relation to symptoms in untreated celiac disease. **Clinical Gastroenterology Hepatology**, 7. ed, v. 4, p. 874-881, june. 2006. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.04.017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16797248/. Acesso em: 25 jun. 2023.

COLGAN, L. A.; CAVOLO, S. L.; COMMONS, K. G.; LEVITAN, E. S. Action potential-independent and pharmacologically unique vesicular serotonin release from dendrites. **The Journal of Neuroscience.** v. 32 , p. 15737-15746, nov. 2012. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0020-12.2012. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3505755/. Acesso em: 17 jan. 2023.

COLGAN, L. A.; PUTZIER, I.; LEVITAN, E. S.; Activity-dependent vesicular monoamine transporter-mediated depletion of the nucleus supports somatic release by serotonin neurons. **The Journal of Neuroscience**: the official journal of the Society for Neuroscience, v. 29, p. 15878–15887, dec. 2009. DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4210-09.2009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20016104/. Acesso em: 17 jan. 2023.

COLLINGRIDGE, G. L.; OLSEN, R. W.; PETERS, J.; SPEDDING, M. A nomenclature for ligand-gated ion channels. **Neuropharmacology***, v.* 56, p. 2–5, jan. 2009. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.063. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655795/. Acesso em: 12 nov. 2022.

CROTTI, S. *et al*. Tryptophan metabolism along the kynurenine and serotonin pathways reveals substantial differences in colon and rectal cancer. **Metabolomics**, v. 13, p. 1-9, oct. 2017. DOI: https://doi.org/10.1007/s11306-017-1288-6. Disponível em:https://www.researchgate.net/publication/320703398_Tryptophan_metabolism_along_the_kynurenine_and_serotonin_pathways_reveals_substantial_differences_in_colon_and_rectal_cancer. Acesso em: 25 jun. 2023.

DAVID, D. J.; GARDIER, A. M. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response]. **L'Encéphale,** 3. ed, v. 42, p. 255-263, june. 2016. DOI:10.1016/j.encep.2016.03.012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112704/. Acesso em: 15 dez. 2022.

DEL TREDICI, A.L. *et al*. Pharmacology of polymorphic variants of the human 5-HT1A receptor. **Biochemical Pharmacology**, 3. ed, v. 67, p. 479-490, feb. 2004. DOI:10.1016/j.bcp.2003.09.030. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15037200/. Acesso em: 25 jun. 2023.

DRUGBANK, Online. 5-hydroxytryptamine receptor 1A. Disponível em: https://go.drugbank.com/bio_entities/BE0000291. Acesso em: 10 jan. 2023.

DSM-5, Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. **American Psychiatric Association,** 5. ed. Porto Alegre, Artmed, 2014. 1152 p. Disponível em: https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf. Acesso em: 29 maio de 2023.

DÜRK T. *et al*. 5- hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine Productions in LPS-primed human monocytes via stimulation of diferente 5 HTR subtypes. **International Immunology**, 5. ed, v. 17, p. 599-606, may. 2005. DOI:10.1093-intimm/dxh242. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15802305/. Acesso em: 15 dez. 2022.

EL-SALHY, M.; WENDELBO, I.; GUNDERSEN, D. Serotonin and serotonin transporter in the rectum of patients with irritable bowel disease. **Molecular Medicine Reports**, 2. ed, v. 8, n. 2, p. 451-455, june. 2013. DOI: http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2013.1525. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778763/. Acesso em: 8 ago. 2013.

ERDMANN, J. *et al*. Systematic screening for mutations in the promoter and the coding region of the 5-HT1A gene. **American Journal of Medical Genetics** (Neuropsychiatric Genetics), v. 60, p. 393-399, oct. 1995. DOI:10.1002/ajmg.1320600509. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8546152/. Acesso em: 25 jun. 2023.

EXPASY, ProtParam tool. Disponível em: https://web.expasy.org/cgi-bin/protparam/protparam. Acesso em: 29 nov. 2022.

EXPASY, ScanProsite. Disponível em: https://prosite.expasy.org/. Acesso em: 06 dez. 2022.

FAKRA E. *et al*. Effects of HTR1A C(-1019)G on amygdala reactivity and trait anxiety. **Arch Gen Psychiatry**, 1.ed, v. 66, p.33-40, jan. 2009. DOI:10.1001/archpsyc.66.1.33. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736132/. Acesso em: 25 jun. 2023.

FREITAG, C.M. *et al*. Interaction of serotonergic and noradrenergic gene variants in panic disorder. **Psychiatric Genetics**, 2.ed, v.16, p. 59-65, jan. 2006. DOI:10.1097/01.ypg.0000199443.69668.b1. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16538182/. Acesso em: 25 jun. 2023.

GUTKNECHT, L. *et al*. Spatio-temporal expression of tryptophan hydroxylase isoforms in murine and human brain: convergent data from Tph2 knockout mice. **European Neuropsychopharmacol***,* 4 ed, v. 19, p. 266–282, apr. 2009. DOI:10.1016/j.euroneuro.2008.12.005. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19181488/. Acesso em: 15 mar. 2023

HALL, J. E.; HALL, M. E. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Guanabara Koogan Ltda, Grupo GEN. 14. ed. Rio de Janeiro, 2021. 1120 p. E-book. ISBN 9788595158696. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158696/. Acesso em: 25 jun. 2023.

HARA, K.; KIROWATARI, Y.; SHIMURA, Y.; TAKAHASHI, H. Serotonin levels in platelet-poor plasma and whole blood in people with type 2 diabetes with chronic kidney disease. **Research and Clinical Practice***,* 2.ed, v. 94, p. 167–171, july. 2011. DOI:10.1016/j.diabres.2011.06.020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21775011/. Acesso em 25 nov. 2022

HENSLER, J. G. Serotonergic modulation of the limbic system. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 2. ed, v. 30, p. 203-214, sept. 2006. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.06.007. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157378/. Acesso em: 31 jul. 2023

HERR, N.; BODE, C.; DUERSCHMIED, D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. Front. **Frontiers Cardiovascular Medicine***,* v. 4, july. 2017. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00048. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28775986/. Acesso em: 18 mar. 2023

HUANG,Y.Y. *et al*. Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 4. ed, v. 7, p. 441-451, dec. 2004. DOI:10.1017/S1461145704004663. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15469667/. Acesso em: 25 jun. 2023.

IKOMA, Y*. et al*. Inactivation of Serotonergic Neurons in the Rostral Medullary Raphé Attenuates Stress-Induced Tachypnea and Tachycardia in Mice. **Frontiers Physiology**, v. 9, p. 832, july. 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.00832. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050449/. Acesso em: 5 abr. 2023

JACOBS, B. L.; MARTÍN-CORA, F. J.; FORNAL, C. A. Activity of medullary serotonergic neurons in freely moving animals. **Brain Research Reviews**, 1-3. ed, v. 40, p. 45-52, oct. 2002. DOI: 10.1016/s0165-0173(02)00187-x. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12589905/. Acesso em: 25 jun. 2023

JONES, B. J.; BLACKBURN, T. P. The medical benefit of 5-HT research. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 4. ed, v. 71, p. 555-568, apr. 2002. DOI: 10.1016/s0091-3057(01)00745-6. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11888547/. Acesso em: 31 jul. 2023

KAGAMIISHI, Y.; YAMAMOTO, T.; WATANABE, S. Hippocampal serotonergic system is involved in anxiety-like behavior induced by corticotropin-releasing factor. **Brain Research**, 1-2. ed, v. 991, p. 212-221, nov. 2003. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.08.021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14575894/. Acesso em: 31 jul. 2023

KEGG, Table of Contents. Serotoninergic synapse-Homo sapiens (human). Disponível em: https://www.genome.jp/pathway/hsa04726. Acesso em: 17 jan. 2023.

KEGG, Table of Contents. Tryptophan Metabolism-Reference pathway. Disponível em: https://www.genome.jp/pathway/map00380. Acesso em: 31 jul. 2023.

LAM, S. *et al*. A serotonin receptor gene (5HT1A) variant found in a Tourette's syndrome patient. **Biochemical and Biophysical Research Communications,** 3. ed, v. 219, p.853-858, feb. 1996. DOI:10.1006/bbrc.1996.0322. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8645269/. Acesso em: 25 jun. 2023.

LE FRANÇOIS, B.; CZESAK, M.; STEUBL, D.; ALBERT, P. R. Transcriptional regulation at a HTR1A polymorphism associated with mental illness. **Neuropharmacology**, 6. ed, v. 55, p. 977-985, nov. 2008. DOI:10.1016/j.neuropharm.2008.06.046. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639564/. Acesso em: 25 jun. 2023.

LEMONDE, S. *et al*. Association of the C(-1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 4. ed, v. 7, p. 501-506, dec. 2004. DOI:10.1017/S1461145704004699. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15447813/. Acesso em: 25 jun. 2023.

LEMONDE, S. *et al*. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. **The Journal of Neurosciense**, 25. ed, v. 23, p. 8788-8799, sept. 2003. DOI:10.1523/JNEUROSCI.23-25-08788.2003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14507979/. Acesso em: 25 jun. 2023

LUCKI, I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. **Biological Psychiatry**, 3. ed, v. 44, p.151–162, aug. 1998. DOI: 10.1016/s0006-3223(98)00139-5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9693387/. Acesso em 25 jun. 2023

MEKLI, K. *et al*. The HTR1A and HTR1B receptor genes influence stress-related information processing. **European Neuropsychopharmacology,** 1. ed, v. 21, p. 129-139, jan. 2011. DOI:10.1016/j.euroneuro.2010.06.013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638825/. Acesso de 25 jun. 2023

MICHELSEN, K. A.; PRICKAERTS, J.; STEINBUSCH, H. W. M. The dorsal raphe nucleus and serotonin: implications for neuroplasticity linked to major depression and Alzheimer's disease. **Progress Brain Research**, v.172, p. 233–264. 2008. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00912-6. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772036/. Acesso em 25 jun. 2023

MOHAMMAD-ZADEH, L. F.; MOSES, L.; GWALTNEY-BRANT, S. M. Serotonin: a review. **Jornal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 3. ed, v. 31, p.187-199, june. 2008. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x. Acesso em: 25 jun. 2023

MOLINA, E. *et al.* Polymorphic variation at the serotonin 1-A receptor gene is associated with comorbid depression and generalized anxiety. **Psychiatr Genet,** v. 21, n. 4, p.195-201, dec. 2010. DOI:10.1097/YPG.0b013e3283457a48. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21512427/. Acesso em: 25 jun. 2023.

NCBI, National Center of Biotechnology Information. BLAST Basic Local Alignment Search Tool, 2022. Disponível em: https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi. Acesso em: 25 out. 2022.

NCBI, National Center of Biotechnology Information. HTR1A 5-hydroxytryptamine receptor 1A [*Homo sapiens* (human)], 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3350. Acesso em: 11 out. 2022.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. Porto Alegre-RS: Artmed, Grupo A, 2019. 1312 p. *E-book.* ISBN 9788582715345. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582715345/. Acesso em: 14 ago. 2023.

OCHIAI, Y. *et al*. Substrate selectivity of monoamine oxidase A, monoamine oxidase B, diamine oxidase, and semicarbazide-sensitive amine oxidase in COS-1 expression systems. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, 12. ed, v. 29, p. 2362–2366, dec. 2006. DOI: https://doi.org/10.1248/bpb.29.2362. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17142964/. Acesso em: 25 jun. 2023

PSIPRED, UCL Department of Computer Science: Bioinformatics Group. Disponível em: http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/&uuid=2873b802-2fd0-11ee-8482-00163e100d53. Acesso em: 10 jan. 2023.

PUBCHEM. HTR1A - 5-hydroxytryptamine receptor 1A (human), 2016. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3350. Acesso em: 10 jan. 2023.

REACTOME. HTR1A [plasma membrane], R-HSA-390971. Disponível em: https://reactome.org/. Acesso em 05 jul. 2023.

RICHARDSON-JONES, J. W. *et al*. 5-HT1A autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. **Neuron***,* 1. ed, v. 65 , p. 40-52, jan. 2010. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.12.003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152112/. Acesso em: 25 jun. 2023

ROTHE C. *et al*. Association of a functional 1019C>G 5-HT1A receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia. **International Journal Neuropsychopharmacology,** 2. ed, v. 7, p. 189-192, june. 2004. DOI:10.1017/S1461145703004061. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984628/. Acesso em: 25 jun. 2023.

ROTONDO, A. *et al*. Agonist-promoted down-regulation and functional desensitization in two naturally occurring variants of the human serotonin1A receptor. **Neuropsychopharmacology**, v.17, n. 1, p. 18-26, july.1997. DOI:10.1016/S0893-133X(97)00021-3. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9194046/. Acesso em: 25 jun. 2023.

SCHENKEL, L. C. *et al*. Serotonin gene polymorphisms and psychiatry comorbidities in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, 3. ed, v. 99, p. 260-266, may. 2012. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2011.12.005. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22222329/. Acesso em: 25 jun. 2023.

SERRETTI, A. *et al*. Serotonin-2C and serotonin-1A receptor genes are not associated with psychotic symptomatology of mood disorders. **American Journal of Medical Genetics**: (Neuropsychiatric Genetics), 2. ed, v. 96, p. 161-166, oct. 2000. DOI:10.1002/(sici)1096-8628(20000403)96:2<161::aid-ajmg7>3.0.co;2-9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893489/. Acesso em: 25 jun. 2023.

SJÖLUND, K.; ALUMETS, S.; BERG, N-O.; HÅKANSON, R.; SUNDLER, F. Enteropathy of coeliac disease in adults: increased number of enterochromaffin cells the duodenal mucosa. **Gut**, v. 23, p. 42-48, jan.1982. DOI: 10.1136/gut.23.1.42. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7056495/. Acesso em: 25 jun. 2023.

SOUZA, A. B. **Participação do gene *HTR1B* no desenvolvimento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.** Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Uberlândia, Ituiutaba, 2021. Disponível em: https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/32019. Acesso em: 31 de jul. 2023.

STRAUBE, B. *et al.* The functional -1019C/G HTR1A polymorphism and mechanisms of fear. **Translational Psychiatry**, v. 4, p. 1-10, dec. 2014. DOI:10.1038/tp.2014.130. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270311/. Acesso em: 25 jun. 2023.

STROBEL, A. *et al.* Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. **Journal of Neural Transmission,** v. 110, p.1445-1453, sept. 2003. DOI:10.1007/s00702-003-0072-0. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14666415/. Acesso em: 25 jun. 2023.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS. HTR1A. 2022. Disponível em: https://www.proteinatlas.org/ENSG00000178394-HTR1A. Acesso em: 01 nov. 2022.

TYRER, P.; BALDWIN, D. Generalised anxiety disorder. **The Lancet**, 9553. ed, v. 368, p. 2156-2166, dec. 2006. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69865-6. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17174708/. Acesso em: 25 jun. 2023.

UNIPROTKB, Uniprot Knowledgebase. P08908 (5HT1A_HUMAN). Disponível em: https://www.uniprot.org/uniprotkb/P08908/entry. Acesso em: 08 de nov. 2022.

WALØEN, K.; KLEPPE, R.; MARTINEZ, A.; HAAVIK, J. Tyrosine and tryptophan hydroxylases as therapeutic targets in human disease, 2017. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 21, n. 2, p. 167-180, dec. 2017. DOI: 10.1080/14728222.2017.1272581. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27973928/. Acesso em: 25 jun. 2023.

WEDIN, M. *et al.* The Role of Serum 5-HIAA as a Predictor of Progression and an Alternative to 24-h Urine 5-HIAA in Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. **Biology,** v. 10, n. 2, p. 76, jan. 2021. DOI: http://dx.doi.org/10.3390/biology10020076. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33494283/. Acesso em: 21 jan. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World mental health report: Transforming mental health for all. World Health Organization, june. 2022. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338. Acesso em: 14 fev. 2023.

WU, S.; COMINGS, D. E. A Common C-1018G Polymorphism in the Human 5-HT1A Receptor Gene. **Psychiatric Genetics**, v. 9, p. 105-106, mar.1999. DOI; 10.1097/00041444-199906000-00010. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10412191/. Acesso em: 26 jun. 2023.

ZHAO, Y.; GAMEIRO-ROS, I.; GLAASER, I. W.; SLESINGER, P. A. Advances in Targeting GIRK Channels in Disease**. Trends in Pharmacological Sciences**, v. 42, p. 203–215, mar. 2021. DOI:10.1016/j.tips.2020.12.002. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7990506/. Acesso em: 25 jun. 2023.

ZILL, P.; *et al*. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: A post-mortem study. **Journal of Psychiatric Research***,* 1-2. ed, v. 41, p.168–173, jan-feb. 2007. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2005.05.004. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16023677/. Acesso em; 25 jun. 2023.

CAPÍTULO 2

IDENTIFICAÇÃO DE lncRNAs ASSOCIADOS COM FATORES DE PIOR PROGNÓSTICO EM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: UMA ANÁLISE *IN SÍLICO* E UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/12/2023

Antonia Claudia da Conceição Palmeira
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca - Maranhão
http://lattes.cnpq.br/8834474096531833

Larissa Rodrigues de Sousa
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca - Maranhão
http://lattes.cnpq.br/5592182089146389

Eldevan da Silva Barbosa
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca - Maranhão
http://lattes.cnpq.br/8385390184626184

Alania Frank Mendonça
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca – Maranhão
http://lattes.cnpq.br/3865263332119363

Thaís da Conceição Silva
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca – Maranhão
http://lattes.cnpq.br/9979829834124140

Igor Da Cruz Pinheiro
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca – Maranhão
http://lattes.cnpq.br/4490404465182283

Ana Gabrielly de Melo Matos
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Bacabal – Maranhão
http://lattes.cnpq.br/1409134844631350

Emanoel Da Luz Silva Sousa
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca – Maranhão
http://lattes.cnpq.br/4565170398249432

Maiza De Souza Palmeira
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca – Maranhão
https://lattes.cnpq.br/8887251842273290

Jaqueline Diniz Pinho
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Zé Doca – Maranhão
http://lattes.cnpq.br/6694295336757147

RESUMO: Os RNAs longos não codificantes (LncRNAs), são moléculas endógenas de RNA de fita simples, com mais de 200 nucleotídeos, os quais são capazes de participar de vários processos biológicos. Porém ainda são pouco elucidados no câncer

de colo de útero. O objetivo deste trabalho é identificar LncRNAs associados com fatores de pior prognóstico em câncer do colo de útero (CCU) por meio de revisão da literatura e análise *in silico.* Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves “LncRNAs and cancer cervical” e “LncRNAs and Metastasis”, nas bases de dados PUBMED, Science Direct e Google Scholar. Foram selecionados 26 artigos, os quais foram tabulados no Microsoft Excel 2019 contendo informações como LncRNAs, nível de expressão, função biológica, significado clínico, miRNAs e referência. Em seguida foi feita a identificação dos microRNAs alvos de LncRNAs, vias de sinalização e genes alvos dos microRNAs, através de ferramentas de bioinformática. Os LncRNAs foram correlacionados com metástase, e dentre estes, 25 alvejam miRNAs. Em relação a análise *in silico* dos genes alvos e vias reguladas pelos miRNAs associados a lncRNAs em CCU, os dados gerados revelaram que estes miRNAs regulam dezenove vias relacionadas à carcinogênese, como a via dos proteoglicanos, p53 e TGF-beta. Dentre os LncRNAs identificados, GAS5 foi observado como potencial para terapia alvo, visto que, quando regulado negativamente, apresenta sensibilidade à cisplatina no CCU. Em suma, este trabalho identificou lncRNAs associados a fatores de pior prognóstico no câncer de colo de útero, destacando o potencial terapêutico do LncRNA GAS5 ao influenciar a sensibilidade à cisplatina, oferecendo perspectivas promissoras para o tratamento desse tipo de câncer.
PALAVRA-CHAVE: Prognóstico; lncRNA; Câncer do Colo do Útero.

IDENTIFICATION OF LncRNAs ASSOCIATED WITH POOR PROGNOSTIC FACTORS IN CERVICAL CANCER: AN IN SILICO ANALYSIS AND A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Long non-coding RNAs (lncRNAs) are endogenous single-stranded RNA molecules with more than 200 nucleotides, capable of participating in various biological processes. However, they are still poorly understood in cervical cancer. The objective of this study is to identify lncRNAs associated with adverse prognostic factors in cervical cancer (CCU) through a literature review and in silico analysis. The following keywords "LncRNAs and cancer cervical" and "LncRNAs and Metastasis" were used in the PUBMED, Science Direct, and Google Scholar databases. Twenty-six articles were selected and tabulated in Microsoft Excel 2019, containing information such as LncRNAs, expression level, biological function, clinical significance, miRNAs, and references. Next, the identification of miRNA targets of LncRNAs, signaling pathways, and miRNA target genes was performed using bioinformatics tools. LncRNAs were correlated with metastasis, and among them, 25 target miRNAs. Regarding the *in silico* analysis of target genes and pathways regulated by miRNAs associated with lncRNAs in CCU, the generated data revealed that these miRNAs regulate nineteen pathways related to carcinogenesis, such as the proteoglycan pathway, p53, and TGF-beta. Among the identified lncRNAs, GAS5 was observed as a potential target for therapy since, when downregulated, it exhibits sensitivity to cisplatin in CCU. In summary, this study identified lncRNAs associated with adverse prognostic factors in cervical cancer, highlighting the therapeutic potential of the lncRNA GAS5 in influencing cisplatin sensitivity, offering promising prospects for the treatment of this type of cancer.
KEYWORDS: Prognostic; lncRNA; Cervical Cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) ainda é uma das neoplasias malignas mais comuns entre as mulheres, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil (Bray *et al,* 2018; Tsikouras *et al*., 2016). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), excluídos os tumores de pele não melanoma, o CCU é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre as mulheres. Para o ano de 2023 foram estimados 17.010 casos novos, o que representa um risco considerado de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2023). Com números alarmantes é essencial que a pesquisa e o desenvolvimento de tratamentos para essa neoplasia continuem a ser uma prioridade.

A etiologia do CCU está associada a infecção por Papilomavírus Humano (HPV), que apesar do uso das técnicas de rastreamento e aplicação de vacinas contra o vírus, o HPV de alto risco, em especial os subtipos 16 e 18 ainda são reconhecidos como principais causadores dessa neoplasia, que através da persistência viral e consequente progressão das células infectadas, pode promover o câncer invasivo (Bhatla *et al*., 2021). A metástase também está amplamente associada a uma menor sobrevida da paciente, que representa um desafio, pois ainda não existem tratamentos eficazes para os casos com estágios mais avançados (Zhang *et al*., 2021).

Diante disso, torna-se importante compreender os processos moleculares envolvidos na carcinogênese, um desses mecanismos inclui os RNAs longos não codificantes (LncRNAs) que são potenciais biomarcadores (He *et al*., 2020). Os LncRNAs são moléculas endógenas de RNA de fita simples, não-codificantes de proteínas, com mais de 200 nucleotídeos, os quais participam de vários processos biológicos de níveis transcricionais e pós-transcricional. Outrossim, os LncRNAs possuem funcionalidade de se ligar a diversas unidades de outras moléculas reguladoras, como proteínas e miRNAs, agindo como esponjas e afetando a expressão de seus alvos (Saw *et al*., 2020). Sendo assim, os LncRNAs exibem uma gama de funcionalidade dentro da célula (Liu *et al*., 2018).

Em cânceres, estas biomoléculas, podem atuar modulando as características da doença, como; danos no DNA, metástase, proliferação, invasão e resistência a drogas (Jin *et al*., 2020). Portanto, os LncRNAs são potenciais biomarcadores e alvos de intervenções em cânceres, os quais podem permitir maior clareza no diagnóstico e tratamento da doença (Chen *et al*., 2021).

Neste contexto, este estudo teve como objetivo identificar LncRNAs associados com fatores de pior prognóstico em CCU por meio de revisão da literatura e análise *in silico.*

METODOLOGIA

Para a realização desta pesquisa foi realizado o levantamento de estudos previamente selecionados sobre LncRNAs envolvidos em Câncer do Colo do Útero extraído em bases de dados: PubMed, ScienceDirect e Google Scholar. As palavras chaves usadas

foram: “LncRNAs and cancer cervical” e “LncRNAs and Metastasis”. De cada estudo, foram registradas as seguintes informações: LncRNAS expressos, função biológica, significado clínico, microRNAs e referência.

Critérios de Inclusão e não Inclusão

Foram incluídos apenas: (1) artigos em inglês, (2) selecionamos e analisamos artigos científicos com data de publicação entre os anos de 2010 a 2022 (3) somente estudos que apresentam validação com metodologias sensíveis e confiáveis, como RT-qPCR. Os critérios de não inclusão foram os seguintes: (1) resumos, relatórios, revisões (2) estudos *“in silico”* não foram utilizados.

Extração de Dados

As informações de cada artigo foram colocadas em uma tabela Microsoft Excel 2019. De cada estudo, foram registradas as seguintes informações: LncRNAS, nível de expressão, função biológica, significado clínico, microRNAs e referência.

Identificação de Genes alvos dos microRNAs

Para realizar a busca dos genes alvos dos microRNAs alvos dos LncRNAs abordados neste estudo foi utilizada a ferramenta online Diana Toolse (v.8.0) (https://dianalab.e-ce.uth.gr/). Esta ferramenta está interligada ao banco de dados miRTarBase (v.7.0) (http://miRTarBase.cuhk.edu.cn/), que fornece informações sobre a interação experimentalmente validada entre o miRNA e seu gene alvo.

Terapias alvo

Para a identificação de LncRNAs com potencial para terapia alvo utilizamos a ferramenta NoncoRNA (http://www.ncdtcdb.cn:8080/NoncoRNA/). Além disso, realizamos uma busca na literatura sobre o potencial dessas biomoléculas para terapia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

LncRNAs associados com metástase e miRNAs alvos de lncRNAs em CCU

Dentre os LncRNAs pesquisados, 26 estão correlacionados com metástase, sendo que apenas três destas moléculas (GAS5, HAND2-AS1 e MEG3) apresentaram regulação negativa e 25 alvejam miRNAs. Os resultados indicam que os LncRNAs desempenham funções biológicas importantes, como proliferação, migração e invasão celular, conforme descrito na tabela 01.

LncRNA	Nível de Expressão	Função Biológica	Significado Clínico	microRNAs	Referência
SNHG5	↑*	Proliferação, migração, invasão	metástase e estádio	miR-132	Liqin Zhang *et al.*, 2021
SNHG6	↑	Proliferação, apoptose, migração, invasão	Metástase	miR-132	Jin Lui *et al.*, 2020
SNHG14	↑	Proliferação, apoptose, migração, invasão, formação de colônia, TEM	metástase, Padrão de Diferenciação celular	-	Zhang *et al.*, 2019
		proliferação	metástase	miR-206	Nannan Ji *et al.*, 2019
GAS5	↓*	Proliferação, migração, invasão e apoptose	metástase, estádio	-	Shihong Cao *et al.*, 2014
	↓	Proliferação, migração e invasão	metástase, estádio	-	Li *et al.*, 2018
	↓	Proliferação, migração, invasão, e apoptose	Metástase,	miR-21	Fang X *et al.*, 2020
FBXL19 - AS1	↑	Proliferação, invasão, migração, apoptose e TEM	Metástase	miR-193a-5p	Huang *et al.*, 2021
SOX21-AS1	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-7	Zhang *et al.*, 2019
HAND2-AS1	↓	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-330-5p	Chen; Wang *et al., 2017*
FOXD3-AS1	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-128-3p	Yang X *et al.*, 2021
PCAT6	↑	Proliferação e apoptose	Metástase	miR-543	Ma *et al.*, 2020
TTN-AS1	↑	Proliferação, invasão e diferenciação celular	Metástase	miR-573	Chen *et al.*, 2018
MEG3	↓	Proliferação, invasão, apoptose e diferenciação celular	Metástase, HPV, estádio	miR-21-5p	Zhang *et al.*, 2016
TUG1	↑	Migração, invasão, apoptose e diferenciação celular	Metástase	miR-381-3p	Liu *et al.*, 2021
MEOX2-AS1	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase e	miR-143-3p	Liu *et al.*, 2021
RP11-552M11.4	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-3941	Xu *et al.*, 2019
NEAT1	↑	Proliferação, migração, invasão e TEM	Metástase	miR-124	Shen *et al.*, 2020
BCYRN1	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-138	Peng *et al.*, 2018
FOXD2 -AS1	↑	Proliferação, invasão e apoptose	Metástase	miR-760	Dou X *et al.*, 2020
OIP5-AS1	↑	Proliferação, invasão e formação de colônias	Metástase	miR-143-3p	Yang *et al.*, 2019
FOXD3-AS1	↑	Proliferação, migração, invasão e diferenciação celular	Metástase	miR-128-3p	Yang et al., 2021
TDRG1	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-326	Jiang *et al.*, 2019

LINC00649	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-216a-3p	Si *et al.,* 2022
NNT-AS1	↑	Proliferação, TEM e apoptose	Metástase	miR-186	Liu *et al.,* 2020
LINC01503	↑	Proliferação e invasão	Metástase	miR-615-3p	Feng *et al.,* 2021
LINCO2381	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	miR-133b	Chen *et al.,* 2020
ZFPM2-AS1	↑	Proliferação, migração, invasão e diferenciação celular	Metástase	miR-137	Xião *et al., 2021*
SFTA1P	↑	Proliferação, migração e invasão	Metástase	-	Luo *et al.,* 2022

↑* = Regulação Positiva da Expressão; ↓* = Regulação Negativa da Expressão

Tabela 1. Caracterização funcional e significado clínico dos lncRNAs e miRNAs associados ao CCU.

Fonte: Autor, 2022.

Os LncRNAs verificados nesta pesquisa exercem papel crítico em processos relacionados à tumorigênese. Dentre eles destacamos o MEG3, que foi correlacionado ao HPV (Zhang *et al.,* 2016). O estudo realizado por Zhang e colaboradores (2016), expôs que o MEG3 foi regulado negativamente em tecidos tumorais em comparação com tecidos normais adjacentes, e que a superexpressão deste pode levar à inibição da proliferação e aumento da apoptose em células de CCU.

Outro LncRNA de destaque é o GAS5, que está associado a diversos processos biológicos (Yang *et al*., 2019). Cao *et al.,* (2014) constataram que, a expressão do GAS5 é significativamente menor em tecidos de CCU em comparação com tecidos normais adjacentes. Pacientes com menor expressão de GAS5 exibem estágio avançado da doença, invasão vascular e metástase linfonodal (Li *et al.,* 2018). Concomitantemente a isto, os pacientes apresentaram uma sobrevida global pior do que aqueles com maior expressão de GAS5 (Yan *et al*., 2020). Tais achados sugerem que a baixa expressão de GAS5 revela-se como um indicador de pior prognóstico para pacientes com CCU.

Em relação aos LncRNAs que regulam a expressão de miRNAs, enfatizamos o SNHG5, que regula miR-132 em tecidos CCU, estando positivamente correlacionado com estágio FIGO e metástase de linfonodo (Zhang *et al*., 2021). O LncRNA-NEAT1, por sua vez, regula negativamente o miR-124, induzindo um aumento na migração, invasão e ativação da via NF-κB em células HeLa, tais resultados sugerem que o LncRNA-NEAT1 exerce suas funções através da regulação negativa do miR-124, e que o mesmo pode atuar como um alvo terapêutico promissor para o tratamento do CCU (Shen *et al*., 2020).

Os LncRNAs revelam-se como potenciais alvos terapêuticos e agentes biomarcadores, atuando em áreas como, metástase, progressão do câncer, regulação do HPV, entre outros (He *et al.,* 2020). Portanto, é necessário mais estudos que envolvem o uso destes LncRNAs para terapia em cânceres.

Genes alvos e vias

Os microRNAs alvos dos LncRNAs abordados neste estudo foram analisados pela ferramenta DIANA Tools. Os dados gerados revelaram que estes microRNAs (miR-132, miR-206, miR-21, miR-193a-5p, miR-7, miR-330-5p, miR-128-3p, miR-543, miR-573, miR-21-5p, miR-381-3p, miR-143-3p, miR-3941, miR-124, miR-138, miR-760, miR-143-3p, miR-128-3p, miR-326, miR-216a-3p, miR-186, miR-615-3p, miR-133b, miR-137) regulam 19 vias relacionadas à carcinogênese, como a via dos proteoglicanos e de sinalização, como a p53 e TGF-beta .

Em relação a via dos proteoglicanos, estes são macromoléculas, que compõem a matriz extracelular e podem interagir com células e outras proteínas, o qual exercem diversas funções no organismo, incluindo a regulação do crescimento e da proliferação celular (Piperigkou *et al*., 2022). E quando alterada pode participar do início da progressão do câncer (Theocharis *et al*., 2015). Diehl e colaboradores (2022) observaram que o proteoglicano Decorina desempenha um papel na regulação da angiogênese e no crescimento tumoral. Logo, inibir esta via pode ser uma abordagem terapêutica promissora no tratamento do CCU.

A via de sinalização p53 atua na supressão tumoral e encontra-se desregulada em diversos tipos de câncer, incluindo o CCU (Janic *et al*., 2018). A perda da função de p53 pode levar à sobrevivência e proliferação de células tumorais, bem como à resistência ao tratamento (Huang, 2021). Assim sendo, o desenvolvimento de terapias direcionadas ao p53 tem despertado considerável interesse (Muller; Vousden, 2014).

Outra via de grande relevância no contexto da carcinogênese é a via de sinalização TGF-beta, que encontra-se desregulada em muitas doenças, e engloba também o CCU (Tzavlaki; Moustakas, 2020). Estes dados demonstram que estudos das vias moleculares envolvidas no CCU são de extrema importância, pois contribuem para o desenvolvimento de novas terapias direcionadas ao CCU (Huang, 2021).

Terapia alvo

Dentre os LncRNAs observados na revisão da literatura, foi possível identificar apenas o lncRNA GAS5 com potencial para terapia alvo através da ferramenta NoncoRNA. De acordo com a busca realizada, este LncRNA está associado com quimioterápicos em CCU. Segundo a literatura, o LncRNA GAS5 encontra-se associado a sensibilidade à cisplatina neste tipo de neoplasia maligna, pois a sua baixa expressão é capaz de induzir a resistência à cisplatina, enquanto a regulação negativa deste LncRNA induz a quimiossensibilidade (Fang *et al*., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disto, os achados evidenciam o papel dos LncRNAs no CCU e sugere que essas moléculas possam atuar em fatores de pior prognóstico da doença, regulando microRNAs e vias relacionadas à carcinogênese, na resistência à quimioterápicos.

É importante ressaltar que este trabalho reforça a importância de estudos com LncRNAs em cânceres, uma vez que esses achados podem fundamentar outras pesquisas que investiguem o potencial dessas biomoléculas como marcadores de prognóstico e alvos terapêuticos em cânceres.

REFERÊNCIAS

ARRAIAGA-CANON, C. *et al.* **The Clinical Utility of lncRNAs and Their Application as Molecular Biomarkers in Breast Cancer**. Int. J. Mol. Sci, v. 24, n. 8, p. 7426, 18 de abr. 2023.

BHATLA, N. *et al.* **Cancer of the cervix uteri: 2021 update**. Int. J. Gynaecol Obstet, v. 155, n. 1, p. 28-44, 20 de out. 2021.

BAKHOUM, S. F. *et al*. **Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response**. Nature, v. 553, p. 467–472, 17 de jan. 2018.

BIAGIONI, A. *et al*. **Small nucleolar RNA host genes promoting epithelial-mesenchymal transition lead cancer progression and metastasis**. IUBMB Life v. 73,n. 6, p. 825-842, 13 de maio 2021.

BRAY, F. *et al.* **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. CA: a cancer journal for clinicians Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, 12 de set. 2018.

CAO, S. *et al.* **Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer**. Int J Clin Exp Pathol, v. 7, n. 10, p. 6776-83, 15 de set. 2014.

CEN, Y. et al. **hsa_circ_0005358 suppresses cervical cancer metastasis by interacting with PTBP1 protein to destabilize CDCP1 mRNA**. Mol Ther Nucleic Acids. v. 27, p. 227–240, 24 de nov. 2022.

CHEN, Y. *et al.* **Long non-coding RNAs: From disease code to drug role**. Acta Pharm Sin B. v. 11, n. 2 p. 340-354, 10 de out. 2021.

DIEHL, V. *et al*. **The Role of Decorin and Biglycan Signaling in Tumorigenesis**. Front Oncol, v. 11, p. 801801, 30 de nov. 2021.

DONG, H. *et al.* **Activation of LncRNA TINCR by H3K27 acetylation promotes Trastuzumab resistance and epithelial-mesenchymal transition by targeting MicroRNA-125b in breast Cancer.** Mol Cancer. v.18; 8 de jan. 2019.

ESWARAN S. *et al.* **Comprehensive analysis of the exocytosis pathway genes in cervical cancer.** Am J Med Sci. v. 363, n. 6, p. 526-537, 5 de jan. 2022.

FANG, X. *et al.* Low GAS5 expression may predict poor survival and cisplatin resistance in cervical cancer. **Cell Death Dis**. v. 11, n. 7, p. 531, 13 de julho de 2020.

GUO, X. H. *et al*. **Lou Long noncoding RNA HOTAIR knockdown inhibits autophagy and epithelial-mesenchymal transition through the Wnt signaling pathway in radioresistant human cervical cancer HeLa cells**. J. Cell. Physiol. v. 234, n. 4, p. 3478-3489, 26 de out. 2019.

GUTÉRREZ-HOYA, A; SOTO-CRUZ, I. **Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins**. Cells. v. 9, n. 10, p. 2297, 15 de out. 2020.

HUANG, Q; YAN, J.; AGAMI, R. **Long non-coding RNAs in metastasis**. Cancer Metastasis Rev. v. 37, n. 1, p. 75–81, 2018.

HUANG, Jing. **Current developments of targeting the p53 signaling pathway for cancer treatment.** Pharmacol Ther. v. 220, p. 107720, 29 de out. 2021.

HE, J. *et al*. **Long non-coding RNA in cervical cancer: From biology to therapeutic opportunity.** Biomed Pharmacother. v. 127, p. 110209, 2020.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa de 2023: incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: https://www.inca.gov.br/. Acesso em: 15 de jan. 2023.

JANIC, A. *et al*. **DNA repair processes are critical mediators of p53-dependent tumor suppression**. Nat Med. v. 24, n. 7, p. 947-953, jul. 2018

JIN, K-T, *et al*. **Roles of lncRNAs in cancer: Focusing on angiogenesis.** Life Sci. v. 252, p. 117647, 01 de jul. 2020.

KAUR, J. *et al*. **Tumor Suppressive Effects of GAS5 in Cancer Cells.** Noncoding RNA. v. 8, n. 3, p. 39, 28 de mar. 2022.

KRISHNAN, P. *et al*. **Profiling of Small Nucleolar Rnas by Next Generation Sequencing: Potential New Players for Breast Cancer Prognosis**. PloS One11. n. 9, p. 0162622, 2016.

LI Y; WAN, Y. P.; BAI, Y. **Correlation between long strand non-coding RNA GASS expression and prognosis of cervical cancer patients.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. v. 22, n. 4, p. 943-949, Ferv. 2018.

LIU, Y. *et al*. **LncRNA SNHG1 enhances cell proliferation, migration, and invasion in cervical cancer**. Biochem Cell Biol. v. 96, n. 1, p. 38-43, 20 de fev. 2018.

MULLER, P. A; VOUSDEN, K. H. **Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. Cancer Cell**. v. 25, n. 3, p. 304-17, 17 de mar 2014.

PIPERIGKOU, Z. *et al*. **Shed proteoglycans intumor stroma.** Cell and Tissue Research.v. 365, n.3, p.643-55, 2016.

PIPERIGKOU, Z. *et al*. **The microRNA-cell surface proteoglycan axis in cancer progression**. Am J Physiol Cell Physiol. v. 322, n. 5, p. 825-832, 01 de maio 2022.

REZAI, M. *et al*. **Extrato hidroalcoólico de Achillea Wilhelmsii C. Koch induz a apoptose e altera a expressão dos genes *LIN28B* e *p53* em células Hela de câncer cervica**l. Rep Biochem Mol Bio. v. 8, n. 3, p. 318-325, 2019.

SAW, P. E. *et al.* **RNAs não codificantes: o novo dogma central da biologia do câncer. Ciência China Vida Ciência**. v. 64, n. 1, p. 22-50, jan. 2021.

SHEN, F. *et al.* **Overexpression of MALAT1 contributes to cervical cancer progression by acting as a sponge of miR-429**. J Cell Physiol. v. 234, n. 7, p. 11219-11226, 04 de dez. 2019.

SHEN, Y. *et al.* **Nuclear retention of the lncRNA SNHG1 by doxorubicin attenuates hnRNPC-p53 protein interactions**. EMBO Rep. v. 18, n. 4, p. 536-548, 06 de mar. 2017.

SHEN, Q. *et al.* **LncRNA SNHG5 regulates cell apoptosis and inflammation by miR-132/PTEN axis in COPD.** Biomed Pharmacother. v. 126, p. 110016, 04 de mar. 2020.

SHEN, S. *et al.* **Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer.** Cancer Genet. 248-249:25-30, 22 de set. 2020.

THEOCHARIS, A. D. *et al.* **Growth arrest-specific 5 attenuates cisplatin-induced apoptosis in cervical cancer by regulating STAT3 signaling via miR-21.** Journal of cellular physiology. v. 234, n. 6, p. 9605-9615, 23 de out. 2018.

THEOCHARIS, A. D. *et al.* **Insights into the key roles of proteoglycans in breast cancer biology and translational medicine.** Biochimica et Biophysica Acta. v. 1855, n. 2, p. 276-300, 28 de mar. 2015.

TIRONE, R. N. *et al.* **Pathways of IFN-alpha Activation in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)**. Rev Bras Ginecol Obstet. v. 43, n. 9, p 682-689, 20 de out. 2021.

TSIKOURAS, P. *et al.* **Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. Journal of B.U.ON**: official journal of the Balkan Union of Oncology. v. 21, n. 2, p. 320-5, 2016.

TZAVLAKI, K.; MOUSTAKAS, A. **TGF-β Signaling. Biomolecules**. v.10, n.3, p.487, 2020.

WEI, W.; LIU, C. **Prognostic and predictive roles of microRNA-411 and its target STK17A in evaluating radiotherapy efficacy and their effects on cell migration and invasion via the p53 signaling pathway in cervical cancer.** Mol Med Rep. v. 21, n.1, p. 267-281, 20 de nov. 2020.

WEN, Q. *et al.* **Long Noncoding RNA GAS5, Which Acts as a Tumor Suppressor via microRNA 21, Regulates Cisplatin Resistance Expression in Cervical Cancer**. Int J Gynecol Cancer. v. 27, n. 6, p. 1096-1108, 2017.

WU, K. *et al.* **Identification of key pathways and genes in the progression of cervical cancer using bioinformatics analysis**. Oncol Lett. v. 16, n. 1, p. 1003–1009, 22 de maio 2018.

YAN, Z. *et al.* **Long non-coding RNA GAS5 regulates the growth and metastasis of human cervical cancer cells via induction of apoptosis and cell cycle arrest**. Arch Biochem Biophys. v. 15, n. 684, p. 108320, 15 de maio 2020.

YANG, W. *et al.* **Upregulation of lncRNA GAS5 inhibits the growth and metastasis of cervical cancer cells.** J Cell Physiol. v. 234, n. 12, p. 23571-23580, 2019.

YINGRUY, F. *et al.* **LncRNA PTENP1 inhibits cervical cancer progression by suppressing miR-106b**. Artif Cells Nanomed Biotechnol. v. 48, n. 1, p. 393-407, 2020.

YU, X. *et al.* **SNHG1 represses the anti-cancer roles of baicalein in cervical cancer through regulating miR-3127-5p/FZD4/Wnt/β-catenin signaling**. Exp Biol Med (Maywood). v. 246, n. 1, p. 20-3, 03 de set. 2021.

YAO, T. *et al.* **Growth arrest-specific 5 attenuates cisplatin-induced apoptosis in cervical cancer by regulating STAT3 signaling via miR-21.** Journal of cellular Physiology, v. 234, n. 6, p. 9605-9615, 23 de out. 2018.

ZHANG, L. *et al.* **O LncRNA SNHG5 promove a progressão do câncer cervical regulando a via miR-132/SOX4**. autoimunidade. v. 54, n. 2, p. 88-96, 2021.

ZHANG, R. *et al.* **Long non-coding RNA PTENP1 functions as a ceRNA to modulate PTEN level by decoying miR-106b and miR-93 in gastric cancer.** Oncotarget. v. 8, n. 16, p. 26079-26089, 18 de abr. 2017

ZHANG, J. *et al.* **Long noncoding RNA MEG3 is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miR-21**. Cancer Biol Ther. v. 17, n. 1, p. 104-13, 2016.

ZHU, P. *et al.* **Correlation study between long non-coding RNA MALAT1 and radiotherapy efficiency on cervical carcinoma and generation of radiotherapy resistant model of cancer.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. v. 24, n. 14, p. 7564, 2020.

ZIMTA A. A. *et al.* **An Emerging Class of Long Non-coding RNA With Oncogenic Role Arises From the snoRNA Host Genes**. Front Oncol. v. 7, p. 10-89, 07 de abr. 2020.

CAPÍTULO 3

DETECÇÃO DA PRESENÇA DO SARS-COV-2 EM APARELHOS CELULARES E PERCEPÇÃO DO CONHECIMENTO DE BIOSSEGURANÇA DOS PROFISSIONAIS DA ÁREA DA SAÚDE DURANTE A PANDEMIA DO COVID-19

Data de aceite: 01/12/2023

Mariana Oliveira Mariano da Silva
Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba

Leandro dos Santos Xavier
Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba

Sérgio Dias da Costa Júnior
Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba

Eloiza Helena Campana
Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba

Bruno Henrique Andrade Galvão
Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba

RESUMO: Tendo em vista a inserção do aparelho celular na rotina laboral dos profissionais da área de saúde, evidenciou-se a necessidade deste presente estudo, o qual se propôs detectar a presença do SARS-CoV-2 nos aparelhos celulares desses profissionais, bem como evidenciar a percepção de biossegurança durante a pandemia causada pela COVID-19. A análise qualitativa do SARS-CoV-2 foi realizada por meio de coletas para ensaios de biologia molecular dos celulares dos profissionais da saúde e, posteriormente o processamento dessas amostras por meio do diagnóstico laboratorial RT-PCR. Ademais, os entrevistados também responderam ao questionário de biossegurança proposto pelo projeto. Os resultados obtidos das amostras processadas em laboratório foram 100% negativas para SARS-CoV-2; sendo que o questionário de biossegurança apontou que 90% dos entrevistados mudaram sua percepção e tiveram um maior rigor nas práticas de biossegurança durante a pandemia. Por fim, não foram detectadas partículas virais de SARS-COV-2 nos celulares quando submetidas aos ensaios de biologia molecular, possivelmente devido ao limite de detecção do método.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, percepção, profissionais da saúde.

ABSTRACT: In view of the insertion of cell phones in the work routine of health professionals, the need for this present study was evident, which proposed to detect the presence of SARS-CoV-2 on these professionals' cell phones, as well as to highlight the perception of biosafety during the pandemic caused by COVID-19. The

qualitative analysis of SARS-CoV-2 was carried out by means of collections for molecular biology tests from the cell phones of health professionals and, later, the processing of these samples through the laboratory diagnosis RT-PCR, in addition, the interviewees also answered the questionnaire of biosafety proposed by the project. Results obtained from laboratory-processed samples were 100% negative for SARS-CoV-2; the biosafety questionnaire pointed out that 90% of respondents changed their perception and had greater rigor in biosafety practices during the pandemic. Finally, no SARS-COV-2 viral particles were detected in cell phones when subjected to molecular biology assays, possibly due to the detection limit of the method.
KEYWORDS: COVID-19, perception, health professionals.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos os celulares fizeram cada vez mais parte da rotina dos profissionais da área da saúde, sendo utilizados frequentemente durante a jornada de trabalho. Neste cerne, um estudo feito com 439 profissionais de diferentes serviços de saúde, publicado pela Revista Médica Perfusion, mostrou que 56% dos profissionais que monitoram aparelhos cirúrgicos faziam uso do aparelho celular durante a execução das cirurgias. Cerca de 80% desses profissionais acreditam que a prática configura risco ao paciente (Smith, Darling, Searles, 2011).

Tendo em vista que os aparelhos celulares estão cada vez mais presentes nos serviços de saúde, nos quais seu uso é comum pelos profissionais desta área. O impacto dessa tecnologia se faz presente em quase todos os aspectos da vida, inclusive no campo profissional dos trabalhadores da saúde; tais dispositivos com múltiplas utilidades tornaram-se profundamente integrados em quase todos os aspectos da prática clínica, como a comunicação entre pacientes e profissionais, ferramentas de educação médica, acesso aos registros de saúde, tomada de decisões clínicas e monitoramento de pacientes (Hltti *et al*., 2021).

Neste contexto, por estar em contato direto com as mãos dos profissionais de saúde, o aparelho celular é fonte de contaminação. Segundo Cunha *et al*. (2016) 88% dos celulares analisados detectou-se a presença de bactérias com perfil virulento.

Ademais, na literatura há vários artigos que corroboram com este achado, os quais analisaram aparelhos celulares e verificaram que estes objetos são altamente colonizados por uma diversidade microbiana causadoras de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (Jeske *et al*., 2007;).

Os cientistas analisaram a taxa de sobrevivência do vírus causador da COVID-19 em várias superfícies, visto que o SARS-CoV-2 pode ser encontrado em superfícies de papel, plástico e vidro; sendo que ainda não há um consenso de quanto tempo o vírus pode ficar viável em tais superfícies. Portanto, microrganismos podem colonizar os aparelhos celulares, configurando risco biológico para profissionais e pacientes que são assistidos em consultórios, clínicas e hospitais.

Nessa perspectiva, este presente estudo visa caracterizar o SARS-CoV-2 em celulares e a percepção das práticas de biossegurança dos trabalhadores de saúde de dois hospitais de referência no estado da Paraíba.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) e Hospital Alberto Urquiza Wanderley (HAUW), localizados no município de João Pessoa-PB. Ambos os serviços de saúde são hospitais de referência para assistência à saúde dos paraibanos.

A população do estudo foi composta por trabalhadores de saúde com vínculo trabalhista no HULW e HAUW. A amostra foi composta por trabalhadores de saúde que aceitaram participar da pesquisa; tendo no total 105 participantes, sendo 55 com vínculo trabalhista no HULW e 50 com vínculo trabalhista no HAUW, durante o período de agosto de 2021 a agosto de 2022.

Os critérios de inclusão dos referidos trabalhadores na pesquisa foram: vínculo institucional comprovado no HULW e HAUW; idade superior a 18 anos; assinatura do TCLE; responder ao questionário de biossegurança. E como critérios de exclusão do estudo, foram considerados os trabalhadores que estiveram ausentes na escala de trabalho no dia da aplicação do questionário ou se negou a assinar o TCLE.

Foi utilizado um questionário estruturado pela equipe da pesquisa como instrumento de coleta de dados sobre a percepção de biossegurança nos trabalhadores de saúde dos hospitais envolvidos no estudo. A fim de evitar o banco de dados foi protegido por senha no qual o acesso é somente autorizado para equipe da pesquisa.

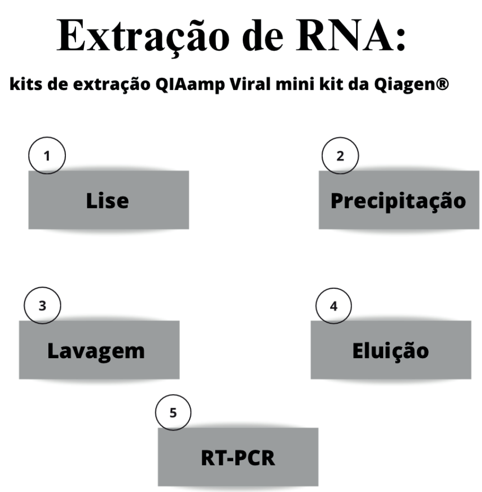
As amostras do SARS-CoV-2 foram obtidas por meio da coleta com swab, por meio da realização de fricção por rolamento em toda a superfície do aparelho celular, foi utilizado, exclusivamente, 1 (um) swab (15 cm) descartável com haste flexível e extremidade em poliéster, estéril, acondicionados individualmente para coleta de superfície (Swab de Rayon). O swab foi inserido dentro de um tubo cônico (Tubo Falcon) contendo solução PBS estéril. O tubo cônico contendo a solução salina estéril permaneceu armazenado a 4ºC até o momento do seu uso. Após a coleta, o tubo cônico com o swab foi lacrado e armazenado entre 2ºC e 8ºC até seu processamento, que ocorre em até 48 h. Todas as amostras foram codificadas a fim de resguardar a identidade dos voluntários. Todos os tubos contendo as amostras foram armazenados em freezer até o seu processamento no Laboratório de Endemias/Núcleo de Medicina Tropical/CCS.

A extração de RNA viral para detecção do SARS-CoV-2, nas amostras de swab, foram realizadas utilizando os kits de extração QIAamp Viral mini kit da Qiagen® (Qiagen, Valencia, CA, USA). As amostras primeiramente foram lisadas, com tampão de lise Proteinase K e contendo detergente, posteriormente para precipitação dos ácidos nucleicos foi adicionado etanol absoluto. Após, foram acondicionados em tubos contendo uma coluna de sílica e

submetidos a lavagens e purificação do RNA Viral, utilizando processos de centrifugação. Após essas etapas, o RNA Viral foi eluído em Tampão TE pH 8,0 e armazenado em freezer -70ºC até análise.

A detecção viral foi realizada por RT-PCR para identificação de SARS-CoV-2, utilizando o protocolo desenvolvido pelo Center for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, Georgia, EUA). Foram utilizadas amostras controle positivo de genes em plasmídeos sintéticos. O RT-PCR foi realizado em um equipamento de PCR em tempo real do modelo Quanstudio® 3 (Thermo Scientific®, Waltham, MA, EUA) no Laboratório de Biologia Molecular (Centro de Ciências Médicas) e Laboratório de Endemias do Núcleo de Medicina Tropical (NUMETROP) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Este estudo foi do tipo descritivo e seccional, e na análise dos dados, estes foram apresentados de maneira descritiva, com o objetivo de categorizar a amostra estudada.



Titulo: Extração de RNA

Fonte: Autoria Própria

Aspectos Éticos: Conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, este projeto foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba (CEP/CCM/UFPB) – João Pessoa/PB.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2 é um vírus que ainda necessita de mais estudos para esclarecer, por exemplo, a respeito da sua viabilidade em superfícies - ainda não se tem um consenso neste aspecto - os estudos utilizados como referência apontam que o vírus pode se manter viável num período entre dois a cinco dias se estiver em temperaturas favoráveis, próximas aos 21°C em superfícies de vidro como os celulares (Teixeira, 2020). Ademais, verificamos também que vírus envelopados como da COVD-19 apresentam uma estrutura mais suscetível à influência de processos de descontaminação e de fatores ambientais, quando comparados a vírus que não são envelopados (Teixeira, 2020), apontando a importância da desinfecção de superfícies como uma boa alternativa da contenção das partículas virais que causam a COVID-19 que podem ser encontrados no ambiente hospitalar.

Foi realizada uma pesquisa no Centro Médico de Zhongnam, localizado em Wuhan, na qual se coletou 626 swabs de 13 áreas hospitalares diferentes, dos quais tiveram uma média de 12% de positividade para a presença do SARS-CoV-2, tendo como destaque os objetos utilizados nos hospitais como impressora, teclado, mesa do computador e dispensadores de desinfetantes para as mãos, o último chegando a uma taxa de 20,3% de detecção positiva (YE *et al.*, 2020). Este artigo corrobora bastante com os resultados encontrados neste atual estudo, uma vez que também apresentou uma taxa relativamente pequena da presença do SARS-CoV-2 nas superfícies analisadas.

As amostras coletadas nos celulares dos 55 trabalhadores da área da saúde, com vínculo empregatício com o Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), somado aos 50 trabalhadores da área da saúde vinculados ao Hospital Alberto Urquiza Wanderley (HAUW) tiveram em sua totalidade resultados negativos para a presença de SARS-CoV-2, quando submetidas ao diagnóstico laboratorial para a detecção do SARS-CoV-2 utilizando-se a entomologia de transcrição reversa seguida de Reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR).

Após analisar os resultados encontrados pela metodologia do RT-PCR e comparando com as evidências na literatura, constatou-se que os resultados apresentados corroboram com os dados encontrados em estudos anteriores na mesma vertente, mostrando que a possibilidade de infecção por corona vírus através de contato com superfícies inanimadas - como os celulares - é uma possibilidade bastante improvável, visto que estas superfícies apresentaram baixa carga viral (Bernadette *et al.*, 2020), justificando todos os resultados negativos. Reafirmando que a transmissão da COVID-19 ocorre principalmente por meio do contato entre indivíduos, através de gotículas de saliva ou perdigotos emitidos do trato respiratório de uma pessoa infectada ou através das mãos contaminadas.

No que diz respeito à biossegurança e possibilidades de desinfecção, o SARS-CoV-2 é composto por RNA de fita simples positiva com glicoproteínas formacionais em seu envelope e ser zoonótico por natureza, sendo assim, sua eliminação completa é mais

simples e otimizada quando utiliza-se saneantes de eficácia comprovada, como: álcool, isopropanol e hipoclorito de sódio (Alves *et al*., 2021).

Ao analisar os questionários de biossegurança, observou-se que a grande maioria (83%) dos profissionais possuía conhecimento prévio sobre biossegurança, como também tiveram sua percepção alterada durante a pandemia (90%). Muitos relataram que durante e após a pandemia tinham voltado a seguir com mais rigor os preceitos de biossegurança. Ademais, os profissionais (87,8%) relataram utilizar os aparelhos celulares durante a jornada de trabalho, destes 62,3% relataram desinfetar seus celulares diariamente, utilizando álcool a 70% em sua grande maioria; além disso, 99% dos profissionais consultados afirmaram higienizar as mãos frequentemente durante a jornada de trabalho utilizando água, sabão e álcool a 70%; como também, 96,3% afirmaram utilizar os equipamentos de proteção individual (EPI) adequados ao risco e estavam com o cartão de vacinação atualizado.

Ao interpretar os dados coletados dos questionários de biossegurança, conclui-se que os profissionais demonstraram ter uma ótima percepção de biossegurança, tanto a respeito da correta utilização de EPIs, higienização das mãos e desinfecção dos aparelhos celulares, como também na imunização necessária. Concomitantemente, foi possível evidenciar como a pandemia da COVID-19 mudou a percepção sobre as noções de biossegurança que estavam esquecidas pelos profissionais da área da saúde (Martinello, 2020).

CONCLUSÃO

Por fim, através dos resultados obtidos nesta pesquisa, conclui-se que devido a estrutura viral do SARS-COV-2, a desinfecção das superfícies é bastante efetiva na inviabilização de possíveis partículas virais que possam estar nas superfícies, neste contexto os saneantes com eficácia comprovada são álcoois, isopropanol e hipoclorito de sódio. Além disso, é provável que exista uma baixa carga viral de SARS-CoV-2 nos celulares de profissionais da área da saúde, logo, o novocorona vírus pode estar presente, de tal forma que não foi identificado nas amostras quando submetidas ao diagnóstico laboratorial por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), devido ao limite de detecção da metodologia utilizada.

Além disso, os profissionais da área de saúde que participaram da pesquisa demonstraram uma ótima percepção sobre noções de biossegurança que foi mais reforçada durante e após a pandemia.

REFERÊNCIAS

Alves, I. et al. **A limpeza e desinfecção de superfícies nos serviços de saúde para prevenção da disseminação do SARS-COV-2:** uma revisão integrativa. 2021. Folhas: 6-17. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado em enfermagem) – Centro Universitário de Goiás, Goiânia, 2021.

Eskálath Morganna S. Ferreira, Breno Gomes de Souza1, Pedro Wallace Paiva Silva1, Wilson Lopes Miranda1, Raphael Sanzio Pimenta1, Juliana Fonseca da Silva1. SARS-COV-2 aspectos relacionados a biologia, propagação e transmissão da doença emergente covid-19. **Revista Original**. Laboratório de Microbiologia Geral e Aplicada, UFT, Palmas, Tocantins, Brasil. (p. 2-6), 22/04/2020.

Franco, Bernadette; Landgraf, Mariza; Pinto, Uelinton. Alimentos, Sars-CoV-2 e Covid-19: contato possível, transmissão improvável. Doi: https://doi.org/10.1590/s0103-4014.2020.34100.012, Publicado em: 12/2020.

Gonzaga1, Karen; Alves, Wolney Castilho. **A presença do SARS-COV-2 no Egito: possibilidade de transmissão e monitoramento epidemiológico**. *In:* **Congresso Brasileiro Interdisciplinar em Ciência e Tecnologia**, 2020, São Paulo. Anais. Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, 2020. P. 1 – 3.

JESKE, H.-C. et al. Bacterial contamination of anaesthetists' hands by personal mobile phone and fixed phone use in the operating theatre. **The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland**, Innsbruck, Austria, 62, p. 904–906, 2007.

Menezes1, Maria; Lima, Lenilza; Martinello, Flávia. Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). **Revista Brasileira de analises clinicas**, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); DNA Análises Laboratório. Florianópolis-SC, Brasil, Volume 52 – Número 02, P. 126 – 127, 2020.

Martinello, Flávia. Biossegurança laboratorial na pandemia do SARS-CoV-2. **Revista Brasileira de analises clinicas**, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis-SC, Brasil; Volume 52, Número 02, P. 115, 2020.

Nogueira1, Joseli Maria da Rocha; Silva, Líllian Oliveira Pereira. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de analises clinicas**, Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro-RJ, Brasil; Volume 52, Número 02, P. 117 – 118, 2020.

Teixeira, L. et al. SARS-CoV-2 em superfícies: persistência e medidas preventivas – uma revisão sistemática, **Journal Health NPEES**, 2020 jul-dez. DOI: http://dx.doi.org/10.30681/252610104873

Smith T, Darling E, Searles B. 2010 Survey on cell phone use while performing cardiopulmonary bypass. Perfusion. 2011 Sep;26(5):375-80. doi: 10.1177/0267659111409969. Epub 2011 May 18. PMID: 21593081.

YeG, LinH, ChenS, WangS, ZengZ, Wang W, et al. Environmental contamination of SARS-CoV-2 in healthcare premises. **J Infect**. 2020; S0163-4453(20)30260-7.

Hitti E, Hadid D, Melki J, Kaddoura R, Alameddine M. Mobile device use among emergency department healthcare professionals: prevalence, utilization and attitudes. **Sci Rep**. 2021 Jan 21.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TRABALHO PELO VII CONGRESSO INTERNACIONAL DE SAÚDE ÚNICA (INTERFACE MUNDIAL) E III SIMPÓSIO INTERNACIONAL PLURIPROFISSIONAL DE SAÚDE - ONLINE

Eu (nós) Mariana Oliveira Mariano da Silva, Leandro dos Santos Xavier
Sérgio Dias da Costa Júnior, Eloiza Helena Campana, Bruno Henrique Andrade Galvão.

autorizo (autorizamos) a comissão científica do VII Congresso Internacional de Saúde Única (Interface Mundial) e III Simpósio Internacional Pluriprofissional de Saúde online publicar no e-book eletrônico do evento, com ISBN ou Artigo de revista, com ISSN, o trabalho intitulado

DETECÇÃO DA PRESENÇA DO SARS-COV-2 EM APARELHOS CELULARES E PERCEPÇÃO DO CONHECIMENTO DE BIOSSEGURANÇA DOS PROFISSIONAIS DA ÁREA DA SAÚDE DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19

caso ele venha a ser aprovado pelos avaliadores do evento. Declaro (declaramos) ainda que o trabalho submetido é inédito e que não há nenhum plágio no mesmo, com tolerância igual ou inferior a 5%. Afirmando ainda que me responsabilizo por qualquer problema de natureza jurídica relacionado a cópias que não sejam de sua autoria (plágio).

João Pessoa -PB , 14 , Agosto de 2023.
(ajustar conforme local, data e ano)

gov.br Documento assinado digitalmente
BRUNO HENRIQUE ANDRADE GALVAO
Data: 14/08/2023 17:06:08-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Mariana Oliveira Mariano da Silva.

Assinaturas do autor principal e/ou orientador **(SOMENTE MANUSCRITA)**

TIPO DE PUBLICAÇÃO:

CAPÍTULO DE LIVRO ( )

ARTIGO DE REVISTA (X)

CAPÍTULO 4

BIOFERTILIZANTES, TIPOS Y USOS

Data de aceite: 01/12/2023

Eduardo Jahir Gutiérrez Alcántara
Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Campeche, México

Betti Sarabia Alcocer
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Campeche, México

Tomas Joel López Gutiérrez
Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Campeche, México

Baldemar Ake Canché
Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Campeche, México

Carlos Armando Chan Keb
Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Campeche, México

Román Alberto Pérez Balán
Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Campeche, México

RESUMEN: Los abonos orgánicos posibilitan la degradación de los nutrientes del suelo y permiten que las plantas los asimilen de mejor manera ayudando a un óptimo desarrollo de los cultivos. Un fertilizante orgánico también llamado biofertilizante es un producto generado a partir de una mezcla de materiales orgánicos que contienen diversos microorganismos benéficos, tales como bacterias, hongos y levaduras. El humus de lombriz es conocido también como lombrihumus y es definido como el producto resultante de la transformación digestiva y metabólica de la materia orgánica, mediante la crianza sistemática de lombrices de tierra. El humus de lombriz se ha considerado uno de los sustratos más funcionales, puesto que cuando las lombrices se alimentan de los residuos orgánicos ingieren una amplia gama de microorganismos como lo son bacterias, hongos y levaduras.

INTRODUCCION

La importancia fundamental del uso de abonos orgánicos es que éstos son fuente de vida bacteriana para el suelo y necesarios para la nutrición de las plantas. Los abonos orgánicos posibilitan la degradación de los nutrientes del suelo y

permiten que las plantas los asimilen de mejor manera ayudando a un óptimo desarrollo de los cultivos. De igual manera, favorecen el desarrollo de las raíces, principal vía de nutrición de plantas. Su acción es prolongada, duradera y pueden ser utilizados con frecuencia sin dejar secuelas en el suelo y con un gran ahorro económico (Mosquera, 2010).

Fertilizante orgánico

Un fertilizante orgánico también llamado biofertilizante es un producto generado a partir de una mezcla de materiales orgánicos que contienen diversos microorganismos benéficos, tales como bacterias, hongos y levaduras los cuales se encargan de descomponer esta materia orgánica, proporcionando nutrientes que estimulan el crecimiento y la floración en cultivos generando una mayor productividad en diversas plantas (García, 2012).

Además, que son capaces de producir mecanismos que evitan daños de patógenos, que al mismo tiempo regeneran el suelo.

Sin embargo Restrepo y col., 2004 señalan que los microorganismos utilizados en los fertilizantes orgánicos se encuentran clasificados en dos grupos: donde el primer grupo incluye a microorganismos que tienen la capacidad de sintetizar substancias que promueven el crecimiento de la planta, fijando nitrógeno atmosférico, solubilizando hierro y fosforo inorgánico lo que permite incrementar la tolerancia al stress por sequía, salinidad, metales tóxicos y exceso de pesticidas, por parte de la planta. El segundo grupo incluye microorganismos los cuales son capaces de disminuir o prevenir los efectos de deterioro de microrganismos patógenos.

Fertilizante líquido

Es un fertilizante orgánico mineral, resultante de las transformaciones bioquímicas y microbiológicas que sufren los residuos sólidos orgánicos, durante el proceso de indigestión y digestión por parte de las lombrices californianas, más conocido como lixiviado de lombriz, dicho compuesto está comprobado que presenta una densidad más uniforme.

Este extracto líquido es obtenido a partir de la fermentación aeróbica de compost en agua; ádemas que ha sido usado en fertirriego debido a su contenido de microorganismos, nutrientes solubles y compuestos benéficos para el desarrollo de plantas tales como: horatalizas, legumbres, vegetales y arboles frutales (Bautista Cruz, 2011).

Algunos de sus beneficios del fertilizante líquido:

- La aplicación de fertilizante líquido, permite un mayor intercambio catiónico en el suelo, de esta manera incrementa la disponibilidad de nutrientes, manteniendo así la humedad del suelo.
- Su efecto es más visible y rápido que el del solido debido a que los microorganismos penetran con más facilidad en el suelo y estos mismos se reproducen con mayor rapidez.

Fertilizante sólido

Es un abono orgánico 100% natural, producto resultante de la transformación digestiva y metabólica de la materia orgánica, aplicando residuos agrícolas, que provienen de excretas de ganado bovino, ovino, equino, restos de vegetales y materia seca, así como la combinación de humus de lombriz, utilizándolo como mejorador, recuperador o enmienda orgánica de suelos, puesto que favorece al brote de raíces, hojas, flores y frutos, permitiendo un buen desarrollo de la planta, así como la resistencia de sequías y heladas.

Humus de lombriz

El humus de lombriz es conocido también como lombrihumus y es definido como el producto resultante de la transformación digestiva y metabólica de la materia orgánica, mediante la crianza sistemática de lombrices de tierra, denominada lombricultura (NMX-FF-109-SCFI-2008), por medio de la lombriz roja californiana (*Eisenia foetida*) o también conocido como vermicompostaje. Es capaz de transformar los desechos orgánicos en compuestos estables, por lo que es considerado una forma de compostaje, desde hace varios años; además que durante el proceso de reproducción presenta características de adaptación y producción de una manera rápida. Para la aceptación del uso del humus, este debe de contar con algunos parámetros microbiológicos según la NMX-FF-109-SCFI-2008 (Tabla 1).

Microorganismo	Tolerancia
Escherichia Coli	≤ 1000 NMP por g en base seca
Salmonella Spp.	3 NMP en 4 g en base seca
Huevos De Helmintos Viables	1 en 4 g en base seca
Hongos Fitopatógenos	Ausente

Tabla 1. Especificaciones microbiológicas para el humus de lombris (NMX-FF-109- SCFI-2008).

El humus de lombriz se ha considerado uno de los sustratos más funcionales, puesto que cuando las lombrices se alimentan de los residuos orgánicos ingieren una amplia gama de microorganismos como lo son bacterias, hongos y levaduras. En un medio controlado la reproducción de las lombrices es rápida y su efectividad radica en que los microorganismos patógenos no sobreviven a este proceso ya que las vermi compostas contienen enzimas y hormonas que estimulan el crecimiento de las plantas e impiden la proliferación de organismos patógenos (Mosquera, 2010).

Dentro de los biofertilizantes utilizados en la actualidad se encuentran principalmente aquellos que son realizados con abonos de plantas especiales, algas, minerales y purines, entre otros, utilizando diversas técnicas para su obtención, tales como compost de superficie,

fermentaciones aerobias y lombricompostas, (Torres, 2003). El humus de lombriz ha sido considerado en los últimos años el mejor fertilizante orgánico y puede almacenarse durante mucho tiempo sin que sus propiedades se vean alteradas, pero es necesario mantenerlas bajo condiciones óptimas de humedad (40%).

Características generales de la lombricomposta

La lombricultura consiste en el cuidado y crianza de la lombriz roja californiana (*Eisenia foetida*) teniendo como hábitat una composta, proporcionando la materia orgánica como base para que la lombriz pueda alimentarse y como resultado de su trabajo digestivo se obtienen dos productos principales: uno en fase sólida (humus o biomasa) y otro en fase líquida (lixiviado). Una de las ventajas de la lombricultura es que estas se multiplican más rápido que las lombrices comunes y silvestres, ya que las lombrices criadas en cautiverio y que cuenten con un vivero apropiado pueden llegar a multiplicarse hasta 516 veces, mientras que las lombrices silvestres pueden llegar a multiplicarse 5 o 6 veces (Rios, 1993).

En general la elaboración de la lombricomposta reconoce tres etapas, llevándose a cabo mediante una fermentación en condiciones aeróbicas en las dos primeras; la tercera etapa, llamada etapa de maduración, se desarrolla sin presencia de aire debido a la acción de microorganismos anaeróbicos. Durante el desarrollo de las tres etapas la composta debe tener una humedad suficiente, para que pueda llevarse a cabo la fermentación; sin embargo, la humedad no debe ser excesiva pues de lo contrario no habrá una adecuada circulación del aire y oxigenación en las dos primeras etapas y se disolverán los nitratos en la última etapa (Ferruzzi, 1987). Un manejo adecuado de la humedad y de la ventilación de la masa permite tener éxito en el proceso; de lo contrario, si los procesos de producción no se manejan adecuadamente se pueden reproducir microorganismos patógenos e insectos que pueden considerarse nocivos, se generan malos olores y la producción de gases y ácidos nocivos que queman las raíces de los cultivos (Duran, 2009).

Propiedades fisicoquímicas

Los abonos orgánicos aumentan el poder de absorción del suelo y reducen las oscilaciones de pH de éste, lo que permite mejorar la capacidad de intercambio catiónico del suelo, con lo que se aumenta la fertilidad (García, 2006).

Humedad

La humedad es un parámetro importante vinculado a los microorganismos, ya que, como todos los seres vivos, usan el agua como medio de transporte de los nutrientes y elementos energéticos.

La humedad óptima se encuentra alrededor del 55%, aunque varía dependiendo del estado físico y tamaño de las partículas, así como del sistema empleado para realizar el compostaje. El rango óptimo de humedad para compostaje es del 45% al 60% de agua en peso de material base (Ayres, 1970). Si la humedad se encuentra por debajo del rango se disminuye la actividad microbiana, sin dar tiempo a que se completen todas las fases de degradación, causando que el producto obtenido sea biológicamente inestable. Si la humedad es demasiado alta (>60%) el agua saturará los poros e interferirá la oxigenación del material.

pH

El pH de sustratos de crecimiento afecta la disponibilidad de nutrientes, especialmente micronutrientes.

Probablemente el pH del sustrato no es un indicador importante de la madurez o estabilidad de un lombricompost (compost), pero si es determinante para el normal desarrollo de las lombrices dentro del sustrato. Según, (Muñoz, 2010) , las lombrices son capaces de digerir la mayoría de los desechos orgánicos y por la presencia de la glándulas de Morren, pueden regular un poco el pH el sustrato (Cruz, 2004).

El pH del compostaje depende de los materiales de origen y varía en cada fase del proceso (desde 4.5 a 8.5). En los primeros estadios del proceso, el pH se acidifica por la formación de ácidos orgánicos. En la fase termófila, debido a la conversión del amonio en amoniaco, el pH sube y se alcaliniza el medio, para finalmente estabilizarse en valores cercanos al neutro.

El pH define la supervivencia de los microorganismos y cada grupo tiene pH óptimos de crecimiento y multiplicación. La mayor actividad bacteriana se produce a pH 6,0- 7,5, mientras que la mayor actividad fúngica se produce a pH 5,5-8,0. El rango ideal es de 5,8 a 7,2.

Temperatura

Durante el proceso de compostaje la temperatura varía dependiendo de la actividad metabólica de los microorganismos. De acuerdo a este parámetro el proceso de compostaje se puede dividir en cuatro etapas: mesófila, termófila, enfriamiento y maduración.

La temperatura tiene un amplio rango de variación en función de la fase del proceso. El compostaje inicia a temperatura ambiente y puede subir hasta los 65°C sin necesidad de ninguna actividad antrópica (calentamiento externo), para llegar nuevamente durante la fase de maduración a una temperatura ambiente.

Es deseable que la temperatura no decaiga demasiado rápido, ya que, a mayor temperatura y tiempo, mayor es la velocidad de descomposición y mayor higienización.

La tabla siguiente muestra las condiciones anteriormente descritas para el correcto control de la lombricomposta.

Humedad	70%-80%
Temperatura	20-30 °C
PH	5-8,5
Luz	Ambientes obscuros

Tabla 2. Parámetros a considerar en el manejo de la lombricomposta.

Fases de compostaje

Según (García, 2006) son cuatro las fases en que se lleva a cabo el proceso de la lombricomposta, mismas que se definirán a continuación.

Fase mesófila I

El proceso de compostaje se inicia a temperatura ambiente y debido a la actividad microbiana aumenta hasta los 45°C en cuestión de pocos días e incuso en horas. El calor es generado debido a que los microorganismos mesófilos presentes en esta etapa utilizan las fuentes sencillas de C y N, llevando a cabo la descomposición de compuestos solubles, como los azúcares, produciendo ácidos orgánicos; debido a esto el pH puede bajar (hasta cerca de 4.0 o 4.5). Esta fase dura entre dos y ocho días.

Fase Termófila o de Higienización

Debido al incremento en la temperatura, los microorganismos mesófilos presentes en la primer etapa son reemplazados por aquellos que crecen a mayores temperaturas, en su mayoría bacterias termófilas, los cuales se encargan de facilitar la degradación de fuentes más complejas de C, como la celulosa y la lignina. De igual manera, estos microorganismos actúan transformando el nitrógeno en amoníaco por lo que el pH del medio sube.

El calor que se genera en esta fase destruye bacterias y contaminantes de origen fecal como *Eschericha coli y Salmonella spp.* Las temperaturas por encima de los 55°C eliminan los quistes y huevos de helminto, así como las esporas de hongos fitopatógenos que pueden estar presentes en el material utilizado como base para la lombricomposta. Debido a esta eliminación de microorganismos patógenos, a esta fase también se le conoce como higienización. De acuerdo a diversos factores como las condiciones climáticas y del lugar, entre otros, esta fase puede durar desde unos días hasta meses.

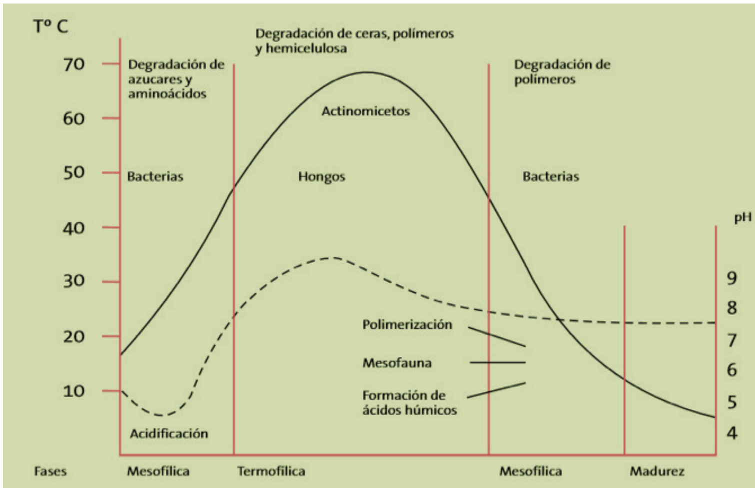
Fase de Enfriamiento o mesófila II

Una vez que las fuentes de C y N se agotan, la temperatura desciende hasta los 40-45°C, reiniciando la actividad de los microorganismos mesófilos provocando un leve descenso del pH del medio, aunque en general el pH se mantiene ligeramente alcalino. Esta fase de enfriamiento requiere de varias semanas.

Fase de Maduración

Es un período que demora meses a temperatura ambiente, durante los cuales se producen reacciones secundarias de condensación y polimerización de compuestos carbonados para la formación de ácidos húmicos y fúlvicos.

Las fases anteriormente descritas se encuentran representadas en la figura 1.



SUSTRATOS EMPLEADOS EN LA LOMBRICOMPOSTA

Estiércol

La aplicación de estiércoles en la agricultura ha sido favorecedor conforme a los rendimientos de cultivos, puesto que se ha observado que se han obtenido rendimientos de 8-10 veces mayor, esto es debido que mejoran la estructura del suelo generando una mayor porosidad, lo que permite aumentar la aireación y por consecuente incrementa la capacidad de retención de agua, así la planta es capaz de absorber los nutrientes con menor complejidad.

Los suelos con excelentes contenidos de materia orgánica, fertilidad y capacidad productiva (Restrepo, 1996).

El uso de estiércol de diferentes animales, puede proporcionar más de un solo beneficio tales como:

- Elevan la capacidad de intercambio catiónico del suelo, evitando que los nutrientes se pierdan por lixiviación.
- Liberan bióxido de carbono durante su descomposición que forma ácido carbónico, el cual solubiliza nutrimentos de otras fuentes.
- Favorecen una mayor resistencia de los agregados del suelo, a ser dispersados por el impacto de las gotas de lluvia.

Considerando el contenido total de nutrimentos, aún es muy variable, puesto que esto depende de la especie que lo produce, así como la edad del animal, su eficiencia digestiva, el tipo de alimentación que recibe y el manejo que ha sido sometido el estiércol desde su recolección, maduración y almacenamiento (FAO, 2002).

Residuos orgánicos

Es el material vegetativo que se descompone durante el proceso aportando materia orgánica para el desarrollo de los diferentes microorganismos presentes.

Residuos de florería

Son residuos de materia orgánica que se obtienen a diario de las plantas y flores presentes en las florerías. Estudios han demostrado que los pétalos de rosa poseen almidón y compuestos que se acumulan en este tipo de material como son ésteres grasos (terpenil), alcoholes así como una posible actividad promotora de desarrollo vegetal como propiedades antimicrobianas (Muñoz, 2010).

REFERENCIAS

Mosquera B. 2010. Abonos orgánicos protegen el suelo y garantizan alimentación sana. Manual para elaborar y aplicar abonos y plaguicidas orgánicos. FONAG-USAID, 6, 5.

Mónica Candelaria García, Martha Guadalupe Navarro Espinosa, Claudia Nayeli Velázquez López, Judith Velázquez López (2012). Elaboración de abono orgánico a base de lombriz roja californiana.

Estudios agrarios. VOl. 19. 53-54

Restrepo, J. 1996. Abonos orgánicos fermentados. Experiencias de Agricultores de Centroamérica y Brasil. OIT, PSST-AcyP; CEDECE. 51 P

Bautista-Cruz A, Etchevers-Barra J, del Castillo F, Gutiérrez C. 2004. La calidad del suelo y sus indicadores. Ecosistemas. 13(2): 90-97.

Ferruzzi C. 1987. Manual de Lombricultura. Madrid: Ediciones Mundi Prensa. 130 pp.

Ariana P. Torres, Roberto G. Lopez, y Michael V. Mickelbar (2003). Produccion Comercial de Cultivos Bajo Invernadero y viveros. Purdue Extension. P 1-4.

Rios, O.; Salas, S.; Sanchez, M. 1993. Manual de Lombricultura en el Trópico Húmedo. CRI-IIAP-Ucayali. Lima, Perú. 85 pp. Navarro, F. (1987). Manual de Lombricultura. Ediciones Mundi-Prensa.

Duran, L. H. (2009). Crecimiento y reproducción de la lombriz roja. Agronomía Costarricense. vol. 33, núm. 2, 2009, pp. 275-281

García-Carreón JS, Martínez-Menez MR. 2006. Abonos verdes en Sistema de Agronegocios Agrícolas. Ed. Colegio de Posgraduados, SAGARPA, 1.

Ayres, G. H. 1970. Análisis Químico Cualitativo. Ed. Harper y Row Latinoamericana. Ciudad de México. 640 pp.

Carvajal-Muñoz JS, Mera-Benavides AC. 2010. Fertilización biológica: técnicas de vanguardia para el desarrollo agrícola sostenible. Producción + Limpia. 5(2): 77-96. lizante .

Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). 2002. Los Fertilizantes y su Uso: Roma: FAO, Organización de las Nacioes Unidas para la Agricultura y la Alimentación.

CERRADO: UM OLHAR ALÉM DO BIOMA

Data de aceite: 01/12/2023

Vanessa Gonçalves Almeida
Estudante/Licenciatura em Ciências Biológicas, IF Goiano- Campus Ceres

Milene Débora Alves
Estudante/Licenciatura em Ciências Biológicas, IF Goiano- Campus Ceres

Bruna Eduarda Gomes Martins
Estudante/Licenciatura em Ciências Biológicas, IF Goiano- Campus Ceres

RESUMO: Ao analisar os biomas brasileiros, o Cerrado assume um importante papel, tanto no cenário biológico como cultural. A sua dimensão se alarga por 23% de todo o território nacional, tendo como características clima seco e arbóreas retorcidas.

Tal fato corrobora para diversas correntes científicas que urgem em pesquisar mecanismos para melhorar os meios de produção agropecuários e lutar contra o desmatamento diário que vem ameaçando o Cerrado.

Palco de preservação e pesquisas científicas, pensando em um olhar além do bioma, a Chapada dos Veadeiros, abriga além da sua biodiversidade, etnias indígenas e quilombolas que vivem e dependem diariamente da mesma, como exemplificado no documentário de 2018 "Ser Tão Velho Cerrado". Desta forma instruir pessoas sobre a importância de garantir espaço para essa minoria faz parte da transversalidade da ciência, tecnologia e inovações para a manutenção do Cerrado no planeta e tudo que ele agrega na arte, cultura e ciência através de danças, músicas, escritas e pesquisas científicas.

Palavras-chave: biodiversidade; cultural; preservação.

INTRODUÇÃO

O Cerrado é hotspot global de biodiversidade por possuir uma extrema abundância de espécies endêmicas de animais e vegetais que ocorre somente nesse bioma, sendo reconhecido como a savana mais rica do mundo em termos de diversidade biológica, mas que vem sofrendo uma excepcional perda de seu habitat. Ele também possui culturas tradicionais que geram uma economia sustentável, porém os conflitos, as imposições de poder e a dimensão

política do processo de apropriação do Cerrado estão sendo negligenciados e as suas paisagens naturais profundamente alteradas. (CASTILHO, DENIS; CHAVEIRO, EGUIMAR FELÍCIO, 2010). As caracterizações dos componentes naturais, genéticos e simbólicos do Cerrado fazem com que ele seja único e especial, possuindo uma grande importância no meio social, já que muitas populações sobrevivem de seus recursos naturais, entre elas as etnias indígenas, os ribeirinhos, as babaçueiras, os vazanteiros e as comunidades quilombolas, fazendo assim, parte do patrimônio histórico e cultural brasileiro e possuem um conhecimento tradicional de sua biodiversidade.

Possuímos como maior referência do Cerrado brasileiro o Parque Nacional da Chapada dos Veadeiros em Goiás, presente nos municípios de Alto Paraíso de Goiás, Cavalcante e São Jorge que abriga manifestações culturais de importância histórica, comunidade quilombola como os Kalungas e toda a cultura que eles carregam consigo, toda a área habitada por eles foi reconhecida oficialmente pelo Governo do Estado de Goiás como Sítio Histórico que contém o Patrimônio Cultural Kalunga. (NEIVA, A. C. G. R. et al., 2008).

No cerne das discussões repousa o seguinte: Devemos proteger o Cerrado devido a sua grande importância social, ambiental, econômica, cultural e histórica, pela sua enorme diversidade e por ser o berço das águas, pois nessa região se encontram diversos bolsões e bacias que nascem nele e de cultura e costumes de povos como os quilombolas moradores dessa região.

MÉTODO

Utilizou-se para a realização desse trabalho o texto de Igor Alyson Alencar et al *"Ecossistemas Brasileiros e Bioma do Cerrado*". Cadernos de Agroecologia, com o intuito de que houvesse um maior entendimento acerca da preservação do cerrado, para que pessoas que dele dependem, possam continuar usufruindo-o. Após a leitura da obra, foi realizado um resumo com os tópicos mais relevantes para o presente trabalho. A revisão da literatura é imprescindível para a elaboração de um trabalho acadêmico, uma vez que é compreendido como a contribuição de outros autores para a pesquisa a ser realizada. Desse modo, garantir-se-á que o cerrado seja preservado a longo prazo e que as etnias que usam do cerrado como fonte primordial, tenham sempre à disposição os recursos naturais que o bioma os oferecem.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, chegamos a conclusão de que toda a cultura que etnias quilombolas carregam consigo abrigados na Chapada dos Veadeiros e em diversas regiões do cerrado, é válido conscientizar a todos sobre a importância da preservação do Cerrado, já que a arte e a cultura que está inserida no Cerrado só é possível com sua preservação, conforme

afirmado por Cleide Veloso (2019) “esse bioma possui grande importância social, para comunidades indígenas, quilombolas, geraizeiros, ribeirinhos, babaçueiras, vazanteiros, que extraem do Cerrado a sobrevivência de suas famílias, com uso de conhecimento tradicional”. Sem contar no crescimento da agropecuária, que é uma das principais causas do desmatamento.

REFERÊNCIAS

CASTILHO, Denis; CHAVEIRO, Eguimar Felício. Por uma análise territorial do Cerrado. **Cerrados: perspectivas e olhares. Goiânia: Editora Vieira**, p. 35-50, 2010.

METTZER, editor. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA, disponível em: https://www.google.com/amp/s/blog.mettzer.com/revisao-bibliografica/. Acesso em: 05 out. 2021.

NEIVA, A. C. G. R. et al. Caracterização socioeconômica e cultural da comunidade quilombola Kalunga de Cavalcante, Goiás, Brasil: dados preliminares. **Simpósio Nacional Cerrado**, v. 9, p. 12-17, 2008.

VELOSO, Cleide, O dia nacional do Cerrado lembra a importância desse bioma para todos. **Naturatins, 2021**.

CAPÍTULO 6

HÁBITOS ALIMENTARIOS DEL MONCHOLO *HOPLIAS MALABARICUS* EN LA CIÉNAGA DE AYAPEL, COLOMBIA

Data de submissão: 27/11/2023 *Data de aceite: 01/12/2023*

Ángel L. Martínez-González
Laboratorio de Investigación Biológico Pesquera-LIBP, Departamento de Ciencias Acuícolas, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba. Lorica, Colombia.
https://orcid.org/0000-0001-9224-1976

John J. Arellano-Padilla
Semillero de Investigación Biológico Pesquera-SIBP, Departamento de Ciencias Acuícolas, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba. Lorica, Colombia.
https://orcid.org/0000-0001-5097-2738

Glenys Tordecilla-Petro
Laboratorio de Investigación Biológico Pesquera-LIBP, Departamento de Ciencias Acuícolas, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba. Lorica, Colombia.
Institución Educativa Lácides C. Bersal, Alcaldía municipal de Lorica.
https://orcid.org/0000-0002-7618-8615

Fredys F. Segura-Guevara
Laboratorio de Investigación Biológico Pesquera-LIBP, Departamento de Ciencias Acuícolas, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba. Lorica, Colombia.
https://orcid.org/0000-0002-9129-984X

William A. Pérez-Doria
Servicio Estadístico Pesquero Colombiano-SEPEC.
https://orcid.org/0000-0001-8150-1197

Delio C. Solano-Peña
Laboratorio de Investigación Biológico Pesquera-LIBP, Departamento de Ciencias Acuícolas, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba. Lorica, Colombia.
Autoridad Nacional de Acuicultura y Pesca-AUNAP.
Facultad de Medicina Veterinaria, Corporación Universitaria Remington. Montería, Colombia.
http://orcid.org/0000-0001-6280-4715

Milena M. Arteaga-Vega
Semillero de Investigación Biológico Pesquera-SIBP, Departamento de Ciencias Acuícolas, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba. Lorica, Colombia.
https://orcid.org/0009-0004-8038-1399

Juan J. Hernández-Correa
Servicio Estadístico Pesquero Colombiano-SEPEC.
https://orcid.org/0000-0001-7705-8743

Charles W. Olaya-Nieto
Laboratorio de Investigación Biológico Pesquera-LIBP, Departamento de Ciencias Acuícolas, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba. Lorica, Colombia.
http://orcid.org/0000-0002-9045-641X

RESUMEN: Se estudiaron los hábitos alimentarios del Moncholo *Hoplias malabaricus* (Bloch, 1794) en la ciénaga de Ayapel, cuenca del río San Jorge, Colombia. El contenido estomacal se evaluó mediante el coeficiente de vacuidad, grado de digestión, frecuencia de ocurrencia, frecuencia numérica y gravimetría. También se estimaron el nicho trófico, el índice de equidad, el estado de bienestar, las preferencias alimentarias de acuerdo con la talla y con el ciclo hidrológico de la ciénaga, la relación longitud intestinal-longitud total y el índice de importancia relativa. Se encontró que gran número de los estómagos estudiados estaba vacío (73.6%) con apenas el 10.8% del alimento en estado fresco. Se identificaron cinco ítems o grupos alimentarios en la dieta: Peces, Material vegetal, Insectos, Detritos y Otros. Peces fue el grupo más frecuente (94.6%), abundante (86.2%) y de mayor composición en peso (97.9%), tanto en la estructura de tallas como en el ciclo hidrológico de la ciénaga, constituyéndose en el alimento principal en la dieta (IIR =92.6%), mientras que los demás grupos tuvieron baja importancia relativa. Las preferencias alimentarias sugieren que el Moncholo es un pez estenofágico con hábitos alimentarios carnívoros y preferencia piscívora, que mantiene a medida que va creciendo y con el nivel de la ciénaga de Ayapel.
PALABRAS-CLAVE: Dieta, Preferencias alimentarias, Seguridad alimentaria, cuenca del río San Jorge.

FEEDING HABITS OF MONCHOLO *HOPLIAS MALABARICUS* IN THE CIENAGA DE AYAPEL, COLOMBIA

ABSTRACT: The feeding habits of Moncholo *Hoplias malabaricus* (Bloch, 1794) in the cienaga de Ayapel, San Jorge River basin, Colombia, were studied. The stomach content was evaluated using the proportion of empty stomachs, grade of digestion, frequency of occurrence, numerical frequency and gravimetry. The trophic niche, equity index, welfare state, food preferences according to size and the hydrological cycle of the cienaga, the intestinal length-total length relationship and the relative importance index were also estimated. It was found that a large number of the stomachs studied were empty (73.6%) with only 10.8% of the food in a fresh state. Five items or food groups were identified in the diet: Fish, Vegetal matter, Insects, Detritus and Others. Fish was the most frequent group (94.6%), abundant (86.2%) and with the highest composition by weight (97.9%), both in the size structure and in the hydrological cycle of the cienaga, becoming the main food in the diet (IIR =92.6%), while the other groups had low relative importance. The food preferences suggest that the Moncholo is a stenophagous fish with carnivorous food habits and a piscivorous preference, which it maintains as it grows and with the level of the cienaga de Ayapel.
KEYWORDS: Diet, Food preferences, Food safety, San Jorge River Basin.

INTRODUCCIÓN

La cuenca del río Magdalena, incluye a las cuencas de los ríos San Jorge y Cauca, y otros cauces de menor importancia. En la cuenca del San Jorge existen varias ciénagas, de las cuales la más importante es la ciénaga de Ayapel (OLAYA-NIETO et al., 2016), que -como su nombre lo indica- está ubicada en el municipio de Ayapel, que pertenece al Departamento de Córdoba. Dicho cuerpo de agua, hace parte del sistema de humedales y zonas inundables de la depresión Momposina, y es una planicie aluvial que cumple una función ambiental importante al moderar los regímenes hidrológicos de las áreas tributarias de los ríos San Jorge y Cauca, así como de caños y quebradas que le vierten sus caudales (AGUILERA, 2011).

Se localiza en la parte suroccidental de dicha depresión Momposina y colinda por el norte con la subregión de La Mojana, con la cual se articula tanto en lo físico como en lo económico, alberga una amplia variedad de especies de flora y fauna y es un lugar de paso para diversas especies migratorias de peces (AGUILERA, 2011) y también residentes, con especial importancia para la supervivencia del Moncholo *Hoplias malabaricus* (BLOCH, 1794), especie que es objeto de la actividad pesquera comercial o de subsistencia (OLAYA-NIETO et al., 2016).

Es un pez nativo común en casi todas las cuencas de los ríos Magdalena, que incluye los ríos Cauca y San Jorge, Sinú, Putumayo y Catatumbo (MILES, 1947; DAHL, 1971; GALVIS et al., 1997) y es la única especie de la familia Erythrinidae ampliamente distribuida en casi todas las cuencas de Sur América, mientras que las demás están restringidas a pequeñas áreas (OYAKAWA, 2003). Es muy voraz, de hábitos diurnos y crepusculares, que prefiere las corrientes menores, ciénagas, pantanos y charcas de poca profundidad (DAHL, 1971; TAPHORN, 1992). En la ciénaga de Ayapel, presenta período de desove prolongado que se extiende durante el año, e independientemente del ciclo hidrológico de la ciénaga, talla media de madurez sexual de 30.8 cm LT, ovocitos grandes (SEGURA-GUEVARA et al., 2013) y fecundidad promedio por desove de 9107 ovocitos (SEGURA-GUEVARA et al., 2016).

El objetivo de este trabajo fue evaluar los hábitos alimentarios del Moncholo en la ciénaga de Ayapel, cuenca del río San Jorge, Colombia, como contribución al conocimiento de su biología y ecología como herramienta para su preservación en su ambiente natural, a su manejo pesquero y a la seguridad alimentaria de las comunidades de pescadores que habitan la ciénaga y la cuenca del San Jorge.

MATERIALES Y MÉTODOS

Área de estudio

El trabajo se llevó a cabo en la ciénaga de Ayapel, ubicada en la parte baja de la cuenca del río San Jorge en jurisdicción del municipio de Ayapel, departamento de Córdoba, Colombia. Es el humedal más importante de la cuenca, hace parte del complejo cenagoso de la región de La Mojana y tiene una extensión de 37600 hectáreas que ha venido disminuyendo con el tiempo. Funciona como un plano inundable y de amortiguación natural, almacenando los excesos de agua producidos por los desbordamientos de los ríos San Jorge y Cauca. Su clima varía de ligera a moderadamente húmedo, con precipitación promedio multianual entre 2300 y 2500 mm, alcanzando de cinco a siete metros de profundidad máxima en la época de lluvias, que en la época seca disminuye hasta 50 u 80 cm (CVS-FONADE, 2004).

Obtención de las muestras

La información se recolectó entre agosto 2009 y julio 2010 en el marco del proyecto de investigación “Estimación de los Parámetros Biológicos Básicos de Peces Comerciales de la Cuenca del Río San Jorge-Fase I”, código FMV-07-08, financiado por la Universidad de Córdoba. Una parte de las muestras fue tomada por el Laboratorio de Investigación Biológico Pesquera-LIBP y el resto por los pescadores en las faenas que efectúan en el área de estudio, quienes la cedieron al LIBP. El sitio de muestreo fue Bocas de Seheve, ubicado en la confluencia del río San Jorge con la ciénaga de Ayapel con las siguientes coordenadas geográficas: 8° 28´ N, 75° 03´ W, y el arte de pesca utilizado fue el trasmallo con longitud de 120-140 m, altura de 2.5 a 3.5 m, diámetro de ojo de malla extendida de 2.5-3.5 pulgadas y tiempo efectivo de pesca de diez a doce horas por faena.

A cada individuo se le midió longitud total (LT) al milímetro más cercano con un ictiómetro graduado en mm (IK2, AQUATIC BIOTECHNOLOGY, España) y el peso total (WT) al gramo más cercano con una balanza eléctrica con capacidad de 5000 ±1 g (CS 5000, OHAUS CORPORATION, USA). El material biológico recolectado se conservó refrigerado en neveras de poliuretano de 142 litros (MARINE COOLER 2A75, RUBBERMAID, USA) y fue transportado hasta el LIBP, ubicado en el Campus Lorica.

Fase de laboratorio

Aplicando las técnicas de LAEVASTU (1980) y MARRERO (1994), una vez efectuada la disección de los peces se extrajeron los estómagos e intestinos, los cuales fueron medidos, pesados y conservados en frascos que contenían formol al 10% bufferado, rotulados con la información correspondiente a la especie, fecha, sitio de recolecta, número de muestra,

arte de pesca, talla, peso y sexo. Luego, se extrajo y lavó el contenido estomacal usando la menor cantidad de agua posible para retirar los residuos de formol, se colocó en una caja de Petri y se examinó al estereoscopio y microscopio, separándose, identificándose y enumerándose el alimento encontrado. El material que estaba muy digerido se identificó por los fragmentos, en lo posible, hasta el nivel taxonómico permitido por dicho grado de digestión, agrupado en categorías (LUGO, 1989) y pesado en una balanza eléctrica de 1500 ±0.01 g de capacidad (ADVENTURER, OHAUS CORPORATION, USA).

El coeficiente de vacuidad (CV) se obtuvo con la técnica de WINDELL (1971): CV =100* No. estómagos vacíos / No. total de estómagos analizados. El grado de digestión (GD) se evaluó con la escala de LAEVASTU (1980), la cual clasifica el estado de las presas así: Fresco, Medio digerido y Digerido. Se utilizaron 3 métodos para cuantificar el contenido estomacal, expresado en valores promedios mensuales y anuales: frecuencia de ocurrencia (FO), frecuencia numérica (FN) y gravimetría (G) (WINDELL, 1971; WINDELL & BOWEN, 1978; SILVA & STUARDO, 1985): FO =100* Ocurrencia de presas del ítem A/No. total de estómagos con alimento. FN =100* No. de presas del ítem A/No. total de presas. G =100* Peso de las presas del ítem A/Peso de todas las presas.

Se estimó la amplitud del nicho trófico a partir del índice de diversidad de SHANNON-WEAVER (H´) (1949), mediante la ecuación: H´ = (-Σpi Ln pi), en donde H´ es el Índice de diversidad de SHANNON-WEAVER, pi es el número de individuos del iésimo componente trófico por el total de organismos de la muestra y Ln es el logaritmo natural. La proporción de la diversidad observada se comparó con la máxima diversidad esperada mediante el índice de equidad o uniformidad de PIELOU (J´) (1969): $J' = H'/H_{max,}$ en donde J´ es el Índice de equidad de PIELOU, H´ es el índice de diversidad de SHANNON-WEAVER, H_{max} es el logaritmo natural del número de componentes tróficos por muestra, cuyos valores tienen un rango de cero (0) a uno (1). Cuando este índice alcanza el valor 1, significa que las presas son igualmente abundantes; mientras que el valor 0, sugiere ausencia de uniformidad. Si el índice es menor de 0.6, el depredador se considera especialista, y si –por el contrario- es mayor de 0.6 o cercano 1, se considera generalista.

El estado de bienestar de la especie, o el factor de condición, se estimó con la ecuación de WEATHERLEY (1972): $k = WT/LT^b$, en donde k es el factor de condición, WT es el peso total del pez en gramos, LT es la longitud total en centímetros, b es el parámetro de la regresión longitud-peso. Se establecieron las preferencias alimentarias con respecto a la estructura de tallas, agrupando los ejemplares recolectados en cuatro intervalos: 20.0-25.0, 25.0-30.0, 30.0-35.0 y 35.0-40.0 cm LT, y también con el nivel de la ciénaga. Por su parte, la relación longitud intestinal-longitud total se estableció de acuerdo con la escala propuesta por BRUSLE (1981), la cual plantea que si $0.5 < LI\text{-}LT \leq 2.4$ el pez se clasifica como carnívoro.

La importancia de cada presa en la composición de la dieta se estimó con el índice de importancia relativa (IIR) de YÁÑEZ-ARANCIBIA et al. (1976) modificado por OLAYA-

NIETO et al. (2003): IIR =FO*G/1OO, en donde IIR es el Índice de importancia relativa de una presa, FO es el porcentaje de la frecuencia de ocurrencia de cada presa, G es el porcentaje del peso de dicha presa. Esta expresión es porcentual presentando un rango de 0 a 100, donde el rango de 0 a 10% representa grupos tróficos de importancia relativa baja, de 10 a 40% grupos de importancia relativa secundaria y 40 a 100% grupos de importancia relativa alta.

Finalmente, se aplicó estadística descriptiva expresando las variables como promedio ± desviación estándar, con intervalos de confianza al 95%, y se estimaron los coeficientes de correlación (r) para la relación longitud intestinal-longitud total y el factor de condición, y se utilizó la prueba no paramétrica de KRUSKAL-WALLIS (K-W, 1952) para establecer significancia estadística ($p < 0.05$) de la dieta consumida (FO, FN, G e IIR) de acuerdo con estructura de tallas de la especie en estudio y con el nivel de la ciénaga de Ayapel.

RESULTADOS

Se evaluaron 349 estómagos de individuos recolectados entre agosto 2009 y julio 2010, con tallas y pesos entre 22.5-40.3 (31.2 ± 2.8) cm LT y 132.0-734.0 (352.1 ± 99.2) g, respectivamente, en donde la talla y peso medios de captura estimados fueron 31.4 cm LT y 352.0 g, respectivamente. En la Figura 1 se presenta la distribución de tallas recolectadas en este trabajo.

El 73.6% de los estómagos analizados se encontró vacío, principalmente en agosto 2009 (85.0%) y septiembre 2009 (87.0%), que corresponden a niveles de aguas altas y descendentes de la ciénaga, respectivamente. Apenas el 10.8% del alimento consumido se encontró fresco, el 35.3% digerido y la mayor parte (53.9%), medio digerido. En todos los meses del estudio se encontraron presas en estados medio digerido y digerido, alcanzando sus mayores valores en marzo 2010 (83.3%) y octubre 2009 (55.6%), respectivamente; y se observó la ausencia del estado fresco en la mayor parte del estudio (agosto, septiembre, octubre, noviembre, marzo, abril y julio).

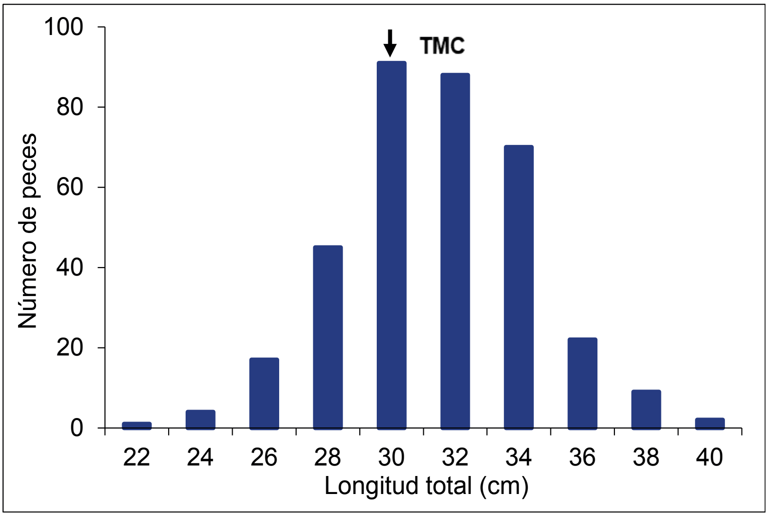


Figura 1. Distribución de frecuencias de tallas de Moncholo en la ciénaga de Ayapel.

Se identificaron cinco ítems o grupos alimentarios en la dieta: Peces, constituido por Cocobolo *Andinoacara* sp., Viejita *Cyphocharax magdalenae*, Mayupa *Sternopygus macrurus*, Pacora *Plagioscion magdalenae*, Mojarra amarilla *Caquetaia kraussii*, Tilapia *Oreochromis* sp. y Restos de peces (aletas, escamas, espinas, estructuras esqueléticas); Material vegetal; Insectos; Detritos y Otros (Tabla 1).

Peces fue el grupo más frecuente (94.6%) (Tabla 1), presente en todos los meses, mientras que Material vegetal (12.0%) se encontró en seis meses (septiembre, noviembre, diciembre, enero, abril y junio), Insectos (1.1%) solo en septiembre, Detritos (1.1%) en marzo y Otros (1.1%) en abril; fue el más abundante o numeroso (86.2%) (Tabla 1) y presente en todos los meses de la investigación, especialmente en agosto, octubre, febrero, mayo y julio en donde alcanzó el 100% en cada caso (Figura 2); Material vegetal alcanzó su mayor valor en diciembre (30.0%), Insectos en septiembre (20.0%), Detritos en marzo (16.7%) y Otros en abril (14.3%); y el de mayor peso en la dieta (97.9%) (Tabla 1), y en todos los meses de estudio, principalmente en agosto, octubre, enero, febrero, mayo y julio donde alcanzó el 100% en cada caso, excepto enero (99.97%); Material vegetal alcanzó su mayor valor en diciembre (13.9%), Insectos en septiembre (0.4%), Detritos en marzo (1.7%) y Otros en abril (22.5%); siendo la presa principal, seguido por Material vegetal.

Grupos alimentarios	**FO (%)**	**FN (%)**	**G (%)**
Peces	94.6	86.2	97.9
M. vegetal	12.0	10.8	1.2
Insectos	1.1	1.0	0.01
Detritos	1.1	1.0	0.1
Otros	1.1	1.0	0.79

Tabla 1. Frecuencia de ocurrencia (FO), frecuencia numérica (FN) y gravimetría (G) de ítems alimentarios en el estómago del Moncholo en la ciénaga de Ayapel.

Se encontró una baja diversidad de ítems o grupos tróficos consumidos, en donde Peces (65.7) y Material vegetal (10.4) son considerados primarios o principales, mientras que Insectos (3.2), Detritos (3.2) y Otros (3.2) son terciarios. Al comparar la diversidad con el índice de equidad de PIELOU, la especie es catalogada como estenofágica (J´ =0.14).

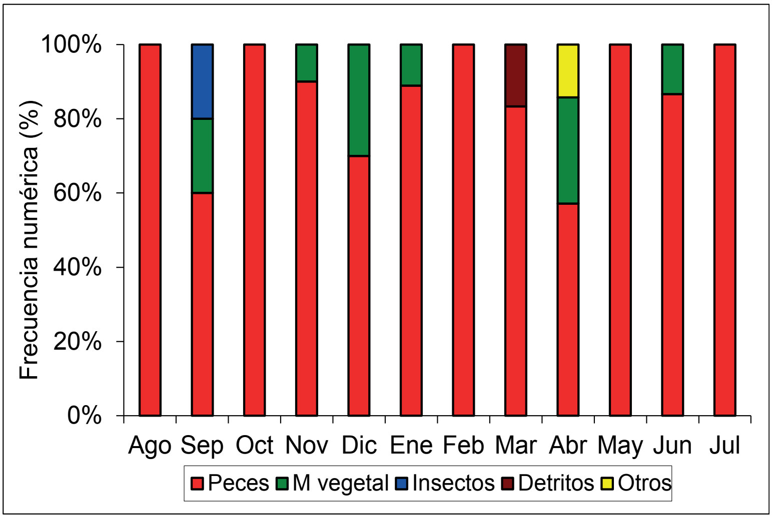


Figura 2. Frecuencia numérica de grupos alimentarios en el estómago de Moncholo en la ciénaga de Ayapel.

No se encontraron diferencias estadísticas significativas al aplicar la prueba de KRUSKAL-WALLIS en la frecuencia de ocurrencia (K-W: $H = 0.471$, $p > 0.05$), ni en la frecuencia numérica (K-W: $H = 0.509$, $p > 0.05$) ni en la gravimetría (K-W: $H = 1.031$, $p > 0.05$) de los grupos alimentarios del Moncholo al compararlos con los diferentes niveles de agua alcanzados por la ciénaga durante el estudio.

El estado de bienestar, o factor de condición, (k) anual para sexos combinados fue estimado en 0.0154, el cual osciló entre 0.0041 (octubre) y 0.0646 (noviembre), 15.8 veces mayor, y ambos en aguas descendentes del ciclo hidrológico de la ciénaga de Ayapel, lo que estaría asociado a los eventos reproductivos de la especie en estudio al presentar varios desoves parciales a lo largo del año e in dependientes del nivel del agua; por lo que se infiere que el k más bajo es consistente con que las hembras habrían desovado en ese mes o en el anterior y que, con el k más alto, se estaban preparando para desovar en diciembre, en donde el factor de condición fue de 0.0179, 3.6 veces menor que en noviembre. Por sexos, el de hembras (k =0.0166) fue 1.2 veces mayor que el de machos (k =0.0142). La relación longitud intestinal-longitud total fue 0.61, que corresponde al hábito alimentario carnívoro, cuya relación lineal estimada fue $LI = 1.07 + 0.57\ LT$, $r = 0.76$, $n = 349$, con alta correlación entre las dos variables evaluadas.

En la Tabla 2 se muestra que Peces fue el grupo alimentario más numeroso en todos los intervalos de talla analizados (20.0-25.0, 25.0-30.0, 30.0-35.0 y 35.0-40.0 cm LT); sin encontrarse diferencias estadísticas significativas en la ocurrencia (K-W: H =0.500, p >0.05), abundancia (K-W: H =0.617, p >0.05), ni en peso (K-W: H =0.234, p >0.05).

Moncholo		**Grupos consumidos**				
LT (cm)	**n**	**Peces (%)**	**M. vegetal (%)**	**Insectos (%)**	**Detritos (%)**	**Otros (%)**
20-25	5	66.7	0.0	0.0	33.3	0.0
25-30	107	92.3	7.7	0.0	0.0	0.0
30-35	204	83.6	12.7	1.8	0.0	1.8
35-40	33	80.0	20.0	0.0	0.0	0.0

Tabla 2. Composición de los grupos alimentarios consumidos por Moncholo en la ciénaga de Ayapel.

Considerando que la alimentación del Moncholo está constituida básicamente por Peces, también se evaluaron sus preferencias alimentarias con respecto a la talla, registrándose su composición por especie y talla (Tabla 3); en donde Restos de peces alcanzó los mayores valores en todos los intervalos de talla analizados debido al grado de digestión de las presas. En el intervalo menor solo se encontraron Restos de peces (100%); mientras en los otros tres, Cocobolo fue la presa identificada más abundante, con el 16.6, 13.0 y 25.0%, respectivamente.

Moncholo		**Peces consumidos**							**Tamaño presa (LT)**		
LT (cm)	**n**	**Cocobolo (%)**	**Viejita (%)**	**Mayupa (%)**	**Pacora (%)**	**M. amarilla (%)**	**Tilapia (%)**	**R. peces (%)**	**Min. (cm)**	**Máx (cm)**	**Prom. (cm)**
20-25	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	-	-	-
25-30	36	16.6	2.8	2.8	2.8	8.3	2.8	63.9	4.9	16.5	10.7
30-35	46	13.0	6.5	0.0	2.2	2.2	0.0	76.1	4.4	12.0	8.2
35-40	4	25.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	75.0	12.5	12.5	12.5

Tabla 3. Composición y tamaño de los peces consumidos por Moncholo en la ciénaga de Ayapel.

Los valores estimados del índice de importancia relativa sugieren que Peces (IIR =92.6%) es el alimento principal en la dieta de la especie en estudio, mientras que Material vegetal (0.1400%), Insectos (IIR =0.0001%), Detritos (IIR =0.0011%) y Otros (IIR =0.0086%) tienen baja importancia relativa. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas significativas del IIR con relación a la estructura de tallas (K-W: H =0.166, p >0.05), ni con los diferentes niveles de agua de la ciénaga (K-W: H =0.789, p >0.05).

DISCUSIÓN

De acuerdo con la talla mínima legal establecida para el Moncholo en la cuenca Magdalénica por INDERENA, 1971 (25.0 cm LS, 30.6 cm LT) se encontró que apenas el 38.7% de los individuos (n =135) fue capturado con tallas menores a dicha norma, lo que sugiere que la pesquería se estaba desarrollando adecuadamente.

Se encontró que las hembras son más grandes y pesadas que los machos, lo que está asociado a su factor de condición, el cual es 1.2 veces mayor. Además, el mayor estado de bienestar en aguas altas es consistente con el aporte de alimento alóctono como Material vegetal e Insectos a la ciénaga debido a la lluvia y la escorrentía tanto en aguas ascendentes como en aguas altas, lo que concuerda con WELCOMME (1985) y CARVALHO et al. (2007), quienes afirman que muchas especies de peces pueden ingerir recursos de fuentes alóctonas como insectos, invertebrados y restos de plantas; los cuales -según VIDOTTO-MAGNONI y CARVALHO (2009)- son una fuente importante de alimento para los peces de pequeño a mediano tamaño en ríos y embalses o reservorios, situación similar a la observada en la ciénaga de Ayapel.

El alto coeficiente de vacuidad encontrado en este trabajo también ha sido reportado en Colombia en la ciénaga Grande de Lorica en 69.6%, valor similar y 5.7% menor (BANQUETT-CANO et al., 2005) y en el río Hacha en 52.5% por CELIS & VELÁSQUEZ-VALENCIA, 2006. En Argentina, OLIVEROS & ROSSI (1991) reportaron 53.0%; mientras en Brasil, LOUREIRO & HAHN (1996) y CARVALHO et al. (2002) encontraron coeficientes de vacuidad del 68.7 y 50%, respectivamente; todos menores al estimado en este trabajo.

Cabe anotar que el Moncholo se torna más sedentario, menos voraz y capaz de soportar largos períodos de ayuno (IHERING en AZEVEDO & GOMES, 1943), conducta que es confirmada por BETANCUR & HUMANEZ (2003), quienes plantean que es muy probable que la actividad reproductiva afecte la alimentación de la especie y su coeficiente de vacuidad a la vez, porque presenta desoves parciales en seis meses del año, independientemente del ciclo hidrológico del Sinú; además, está documentado que en cautiverio los machos reproductores consumen poco alimento cuando cuidan el nido construido y realizan el cuidado parental de sus crías (COGOLLO-BULA et al., 2001).

Con respecto a la dieta de la especie, BANQUETT-CANO et al. (2005) reportaron la presencia de Peces (91.4%) durante su estudio, excepto marzo, con dos especies consumidas similares (Cocobolo y Mojarra amarilla). En Argentina, OLIVEROS & ROSSI (1991) observaron ocurrencia de Peces del 80%; en Brasil, LOUREIRO & HAHN (1996) y CARVALHO et al. (2002) del 97.9 y 100%, respectivamente, mayores que las de este trabajo; mientras que en Venezuela fue del 78.3% (GONZÁLEZ & VISPO, 2004). En cuanto a la abundancia de Peces, la de esta investigación es mayor a la reportada por BANQUETT-CANO et al., 2005 (67.0%); OLIVEROS & ROSSI (1991) y LOUREIRO & HAHN (1996) la calcularon en 80.0 y 97.9%, respectivamente; resaltándose la de Brasil (97.9%). La

participación en peso de Peces de este trabajo es similar a la de BANQUETT-CANO et al., 2005 (91.4%); en tanto que LOUREIRO & HAHN (1996), CARVALHO et al. (2002) y GONZÁLEZ & VISPO (2004) reportaron 99.3, 100.0 y 72.1%, respectivamente.

Los resultados obtenidos en el IIR son consistentes con el nicho trófico estimado, en donde Peces y Material vegetal también fueron categorizados como alimentos principales, y los demás grupos como terciarios, y concuerdan con lo observado por BANQUETT-CANO et al., 2005 (IIR Peces, 68.6%) y CORRÊA et al., 2012 (IIR =85.5%) en Brasil. MACHADO-ALLISON (1987) y GOULDING et al. (1988) señalan que ciertas especies piscívoras como *Cichla*, *Hoplias*, *Pygocentrus* y *Serrasalmus* complementan sus dietas con proporciones relativamente altas de material vegetal como frutas, semillas, hojas, tallos y raíces, e insectos -principalmente de origen alóctono- en aguas altas. Sin embargo, es muy probable que el material vegetal que consumen estas especies, especialmente el Moncholo, sea ingerido incidentalmente al momento de capturar su presa, caso que también ha sido reportado por OLIVEROS & ROSSI (1991) y GONZÁLEZ & VISPO (2004).

Cabe anotar que la especie mantiene sus preferencias alimentarias a medida que va creciendo, y con el nivel de la ciénaga de Ayapel, lo que es consistente con lo reportado por BANQUETT-CANO et al., 2005. Por el contrario, la relación longitud intestinal-longitud total es diferente a la estimada por BANQUETT-CANO et al., 2005 (0.80). ROTTA (2003) afirma que la longitud del intestino parece estar más relacionada con la cantidad de material indigerible del alimento que con su origen animal y/o vegetal.

Los resultados obtenidos indican que Peces es la presa más consumida por el Moncholo, lo que sugiere que su dieta es carnívora, con preferencia por los peces, lo que concuerda con lo reportado por BANQUETT-CANO et al. (2005) y MORENO-CAICEDO et al. (2011) en Colombia; OLIVEROS & ROSSI (1991) en Argentina; POMPEU & GODINHO (2001), CARVALHO et al. (2002), BORGES et al. (2005) en Brasil y WINEMILLER (1989) en Venezuela.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos indican que el Moncholo, presenta un gran número de estómagos vacíos, con pequeña parte del alimento encontrado en estado fresco y dieta conformada por Peces, Material vegetal, Insectos, Detritos y Otros, siendo Peces el alimento principal al ser el más frecuente, abundante y con mayor peso en su dieta, tanto en su estructura de tallas como en el ciclo hidrológico de la ciénaga de Ayapel. Las preferencias alimentarias sugieren catalogarlo como un pez estenofágico con hábitos alimentarios carnívoros y preferencia piscívora, que mantiene a medida que va creciendo y con el nivel de la ciénaga de Ayapel.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Córdoba, por la financiación recibida, a los pescadores y comercializadores de pescado de la ciénaga de Ayapel y de la cuenca del río San Jorge; y a los tesistas-investigadores del laboratorio que colaboraron en esta investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS

AGUILERA MM. **Ciénaga de Ayapel: riqueza en biodiversidad y recursos hídricos.** En: La economía de las ciénagas del Caribe colombiano. Aguilera MM (Ed.). Colección de Economía Regional. Bogotá: Banco de la República. p136-197, 2011.

AZEVEDO P, GOMES AL. **Contribuição ao estudo da biologia da Traira Hoplias malabaricus (Bloch, 1794)**. Bol Ind Animal v. 5(4): 15-64, 1943.

BANQUETT-CANO C, JURIS-TORREGROSA GA, OLAYA-NIETO CW. SEGURA-GUEVARA FF, BRÚ-CORDERO SB, TORDECILLA-PETRO. **Hábitos alimenticios del Moncholo, *Hoplias malabaricus* (Pisces: Erythrinidae), en la ciénaga Grande de Lorica, sistema río Sinú, Colombia**. Dahlia-Rev Asoc Colomb Ictiol v. 8:79-88, 2005.

BETANCUR B, HUMANEZ JC. **Biología reproductiva del Moncholo (*Hoplias malabaricus* Bloch, 1794) en la cuenca del río Sinú, Colombia**. Trabajo de pregrado. Lorica: Departamento de Acuicultura, Universidad de Córdoba. 36p, 2003.

BLOCH ME. **Der malabarische hecht**. Naturgeschichte des Ausländische Fische v. 8:149-150, 1794.

BORGES FF, VELLUDO MR, FENERICH-VERANI N, ROCHA O. **Hábito alimentar de *Hoplias malabaricus* e *Hoplerythrinus unitaeniatus* (Characidae-Erythrinidae) no reservatório do Lobo (Broa), Estado de São Paulo**. Caxambu: Resumos do VII Congresso de Ecologia do Brasil. p 1041, 2005.

BRUSLE J. **Food and feeding in grey mullet**. In: OREN OH. (ed.). Aquaculture of grey mullet. Cambridge: Cambridge Univ Press. p185-218, 1981.

CARVALHO LN, FERNANDES CHV, STEFANI V. **Alimentação de *Hoplias malabaricus* (Bloch, 1794) (Osteichthyes, Erythrinidae) no rio Vermelho, Pantanal Sul Mato-Grossense**. Rev Bras Zoociencias v. 4(2): 227-236, 2002.

CARVALHO LN, ZUANON JE, SAZIMA I. **Natural history of Amazon fishes**. In: Del Claro K, Oliveira PS, Rico-Gray V, Ramirez A, Barbosa AAA, Bonet A, *et al.* (Eds.). Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS). Oxford: Eolss Publishers. p1-32, 2007.

CELIS MS, VELÁSQUEZ-VALENCIA A. **Contenido estomacal de *Hoplias malabaricus* en un ecosistema léntico del piedemonte Amazónico**. Momentos de Ciencia v. 3(1): 101-108, 2006.

COGOLLO-BULA A, RODRÍGUEZ-PEROZA B, OLAYA-NIETO CW, MERCADO-SILGADO J. **Conducta reproductiva del Moncholo, *Hoplias malabaricus*, en condiciones naturales**. Bogotá: Memorias VI Simposio Colombiano de Ictiología. p28, 2001.

CORRÊA F, CLAUDINO MC, BASTOS RF, HUCKEMBECK S, GARCIA AM. **Feeding ecology and prey preferences of a piscivorous fish in the Lagoa do Peixe National Park, a Biosphere Reserve in Southern Brazil**. Environ Biol Fish v. 93:1-12, 2012.

CVS-FONADE. **Diagnóstico ambiental de la cuenca hidrográfica del río Sinú**. Capítulo 1. Convenio 192026. Montería: Corporación Autónoma Regional de los Valles del Sinú y del San Jorge (CVS)–Fondo Financiero de Proyectos de Desarrollo (FONADE). 2004.

DAHL G. **Los peces del norte de Colombia**. Bogotá: Inderena. 391p, 1971.

GALVIS G, MOJICA JI, CAMARGO M. **Peces del Catatumbo**. Bogotá: Asociación Cravo Norte. 118p, 1997.

GONZÁLEZ N, VISPO C. **Ecología trófica de algunos peces importantes en lagunas de inundación del bajo río Caura, Estado Bolívar, Venezuela**. Memoria de la Fundación La Salle de Ciencias Naturales v. 159-160:147-183, 2004.

GOULDING M, CARVALHO ML, FERREIRA EG. **Rio Negro: rich life in poor water**. The Hague: SPB Academic Publishing. 200p, 1988.

INDERENA. **Resolución No. 025 del 27 de enero de 1971**. Bogotá: Instituto Nacional de Recursos Naturales Renovables-INDERENA. 3p, 1971.

KRUSKAL WH, WALLIS WA. **Use of ranks in one-criterion variance analysis**. J Am Stat Assoc v. 47:583-621, 1952.

LAEVASTU T. **Manual de métodos de biología pesquera**. Zaragoza: Editorial Acribia. 243p, 1980.

LOUREIRO VE, HAHN NS. **Dieta e atividade alimentar da traíra *Hoplias malabaricus* (Bloch, 1794) (Osteichthyes, Erythrinidae*),* nos primeiros anos de formação do reservatório de Segredo-PR**. *Acta Limnologica Brasiliensia* v. 8: 195-205, 1996.

LUGO RL. **Determinación de hábitos, madurez sexual y desove en tres especies ícticas de la cuenca del río Tomo (Vichada) y consideraciones para el mantenimiento de los padrotes**. Villavicencio: Universidad Tecnológica de los Llanos Orientales–IIOC N° 2. 127p, 1989.

MACHADO-ALLISON A. 1987. **Los peces de los llanos de Venezuela: un ensayo sobre su historia natural**. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Caracas: Universidad Central de Venezuela. 144p, 1987.

MARRERO C. **Métodos para cuantificar contenidos estomacales en peces**. Guanare: Museo de Zoología, Programa de Recursos Naturales Renovables, Vicerrectorado de Producción Agrícola, Universidad Nacional Experimental de los Llanos Ezequiel Zamora-Unellez. 36p, 1994.

MILES C. **Peces del río Magdalena**. Bogotá: Ministerio de Economía Nacional, Sección de Piscicultura, Pesca y Caza. 214p, 1947.

MORENO-CAICEDO CC, RINCÓN-LÓPEZ CE, RIVAS-LARA TS. **Ecología trófica de especies ícticas de consumo en la cuenca baja del río Atrato Colombia**. Ibagué: Memorias XI Congreso Colombiano de Ictiología y II Encuentro Suramericano de Ictiólogos. p1-2, 2011.

OLAYA-NIETO CW, TOBÍAS-ARIAS AJ, SEGURA-GUEVARA F, BRÚ-CORDERO SB, TORDECILLAPETRO G. **Modificación del índice de importancia relativa (IIR) de Yáñez-Arancibia, Curiel-Gómez & Leyton (1976)**. Laboratorio de Investigación Biológico Pesquera-LIBP. Departamento de Acuicultura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Lorica: Universidad de Córdoba. 2003.

OLAYA-NIETO CW, SEGURA-GUEVARA FF, TORDECILLA-PETRO G, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ ÁL. **Estimación de los parámetros biológicos básicos de peces comerciales de la cuenca del río San Jorge–Fase II**. Informe final. Laboratorio de Investigación Biológico Pesquera-LIBP, Programa de Acuicultura, Departamento de Ciencias Acuícolas, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Lorica: Universidad de Córdoba. 200p, 2016.

OLIVEROS OB, ROSSI LM. **Ecologia trófica de *Hoplias malabaricus malabaricus* (Pisces, Erythrinidae)**. Rev Asoc Cienc Nat Litoral v. 22(2):55-68, 1991.

OYAKAWA OT. **Family Erythrinidae (Trahiras)**. In: REIS RE, KULLANDER SO, FERRARIS CJ Jr. (eds.). Checklist of the freshwater fishes of South and Central America. Porto Alegre: Editora da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul-EDIPUCRS. p238-240, 2003.

PIELOU EC. **An introduction to mathematical ecology**. New York: Wiley-Interscience John Wiley & Sons. 286p, 1969.

POMPEU PS, GODINHO AL. **Mudança na dieta da traíra *Hoplias malabaricus* (Bloch) (Erythrinidae, Characiformes) em lagoas da bacia do rio Doce devido á introdução de peixes piscívoros**. Revta bras Zool v. 18(4):1219-1225, 2001.

ROTTA MA. **Aspectos gerais da fisiología e estrutura do sistema digestivo dos peixes relacionados à piscicultura**. Embrapa Pantanal. Corumbá. Documentos v. 53:1-48, 2003.

SEGURA-GUEVARA FF, OLAYA-NIETO CW, PÉREZ-DORIA WA, LÓPEZ-CORRALES HJ, BLANCO-LÓPEZ N, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ ÁL, et al. **Ecología reproductiva del Moncholo (*Hoplias malabaricus*) en la ciénaga de Ayapel, sistema río San Jorge**. Bogotá: Memorias XII Congreso Colombiano de Ictiología. p45, 2013.

SEGURA-GUEVARA FF, PÉREZ-DORIA W, OLAYA-NIETO CW. **Reproductive ecology of Moncholo *Hoplias malabaricus* in the Cienaga de Ayapel, Colombia**. New Orleans: Book of Abstracts Joint Meeting of Icthyologists and Herpetologists. p561, 2016.

SHANNON CE, WEAVER W. **The mathematical theory of communication**. Urbana: University Illinois Press. 117p, 1949.

SILVA M, STUARDO J. **Alimentación y relaciones tróficas generales entre algunos peces demersales y el bentos de Bahía Coliumo (Provincia de Concepción, Chile)**. Gayana Zool v. 49(3-4):77-102, 1985.

TAPHORN D. **The characiform fishes of the Apure River drainage, Venezuela**. BioLlania Spe Edition v. 4:1-537, 1992.

VIDOTTO-MAGNONI AP, CARVALHO ED. **Aquatic insects as the main food resource of fish the community in a Neotropical reservoir**. Neotropical Ichthyology v. 7(4):701-708, 2009.

WEATHERLEY A. **Growth and ecology of fish populations**. London: Academic Press. 293p, 1972.

WELCOMME RL. **River fisheries**. Rome: FAO Fish Tech Pap 262:1-330, 1985.

WINDELL JT. **Food analysis and rate of digestion**. In: RICKER WE. (ed.). Methods for assessment of fish production in fresh waters. 2nd edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications. p 215-226, 1971.

WINDELL JT, BOWEN SH. **Methods for study of fish diets based on analysis of stomach contents**. In: BAGENAL T. (ed.). Methods for assessment of fish production in fresh waters. 3rd edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications. p 219-226, 1978.

WINEMILLER KO. **Ontogenetic diet shifts and resource partitioning among piscivorous fishes in the Venezuelan Llanos**. Environ Biol Fish v. 26: 177-199, 1989.

YÁÑEZ-ARANCIBIA A, CURIEL-GÓMEZ J, LEYTON V. **Prospección biológica y ecología del bagre marino *Galeichthys caerulescens* (Günther) en el sistema lagunar costero de Guerrero, México (Pisces: Ariidae)**. An Centro Cienc del Mar y Limnol Univ Nal Autón México v. 3(1):125-180, 1976.

MARINALVA MARTINS DOS SANTOS: Possui graduação em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal do Norte de Minas Gerais (2015). Obteve título de Mestre em Produção Vegetal pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (2018) e título de Doutora em Produção Vegetal pela mesma instituição (2022). Durante o mestrado e doutorado dedicou-se a estudos em fitossanidade com ênfase em entomologia agrícola e efetivou registro de ocorrência de uma praga exótica no Brasil, junto ao Ministério da Agricultura e Pecuária. Trabalhou com Modelagem de Nicho Ecológico para pragas da agricultura em parceria com grupos de pesquisa da Austrália e realizou estudos de diversidade genética utilizando sequenciamento do gene mitocondrial Citocromo Oxidase Subunidade I. Também é Mentora acadêmica com vasta experiência em escrita científica no Brasil e na Florida/ EUA. Atuou como professora substituta nas áreas de biologia celular, bioquímica e microbiologia para cursos de Ciências Biológicas, Engenharia Florestal e Medicina Veterinária do Instituto Federal do Norte de Minas Gerais.
Atualmente, cursa Pós-doutorado em Produção Animal pela Universidade Federal de Minas Gerais (2023 - 2025) e se dedica à pesquisas aplicadas a produção animal e pastagens e no aprimoramento de estudantes de pós-graduação para publicações relevantes em periódicos de relevância nacional e internacional.

LEONARDO FRANÇA DA SILVA: Engenheiro Agrônomo pela Universidade Federal De Minas. Mestre em Agronomia pela Mestre em Agronomia pela Universidade Estadual Paulista -UNESP. Atualmente, é pesquisador de Doutorado em Engenharia Agrícola (Construções Rurais e Ambiência) pela Universidade Federal de Viçosa e membro colaborador do Núcleo de Pesquisa em Ambiência e Engenharia de Sistemas Agroindustriais - AMBIAGRO- UFV. Além de ser aluno de pós graduação lato sensu em Engenharia de Segurança do Trabalho, Engenharia de Produção. Possui experiência nas áreas de Engenharia agrícola, com ênfase em Engenharia de Construções Rurais, Desenvolvimento rural, Sustentabilidade em sistemas de produção (Agrícola / Animal), Segurança do trabalho e Ergonomia.

Vida em EVOLUÇÃO

explorando os mistérios das ciências biológicas



www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2023

Vida em EVOLUÇÃO

explorando os mistérios das ciências biológicas



www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora

www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora

Ano 2023